

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1957

N° 6
806

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MAURAT Jean-Pierre, Amédée, Clément

Né le 26 Octobre 1922, à Namur (Belgique)

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juillet 1957

LE MAGNÉSIUM PLASMATIQUE

Dosage - Étude expérimentale et clinique

Président : Monsieur Maurice BARIÉTY, Professeur

L'EXPANSION

Éditeur

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MAURAT Jean-Pierre, Amédée, Clément

Né le 26 Octobre 1922, à Namur (Belgique)

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juillet 1957

LE MAGNÉSIUM PLASMATIQUE

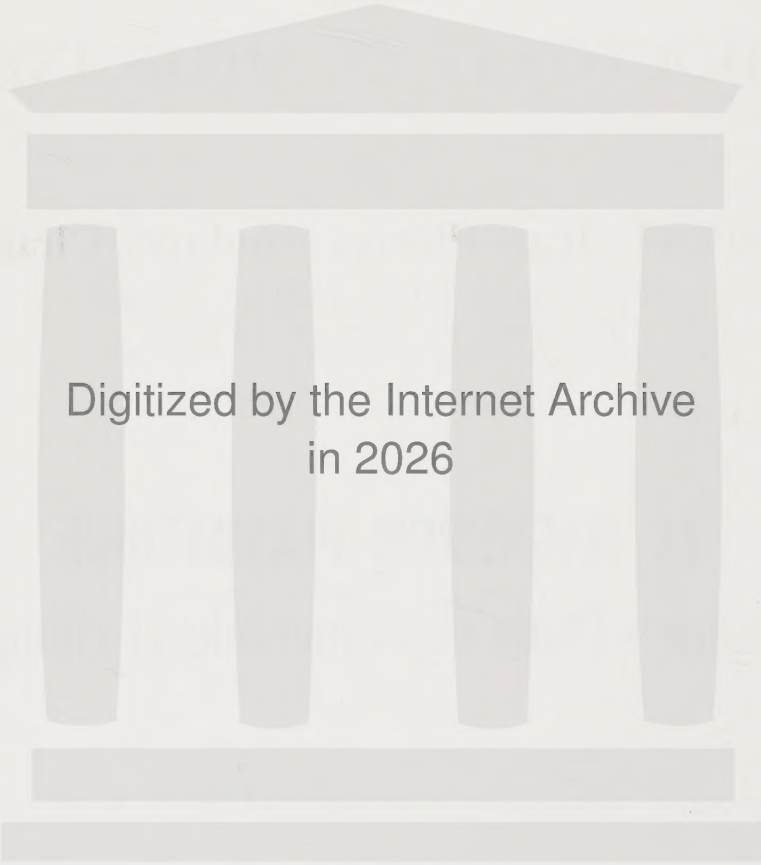
Dosage - Étude expérimentale et clinique

Président : Monsieur Maurice BARIÉTY, Professeur

L'EXPANSION

Éditeur





Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TABLEAU DU PERSONNEL

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.),
 CHEVASSU (M.), DEBRE (R.), DELBET (P.),
 DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), LAROCHE (G.),
 LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.), LEVY-SOLAL (E.),
 LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.),
 MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MULON (P.), OLIVIER (E.),
 RICHTER (Ch.), SANNIE (Ch.), TANON (L.),
 VELTER (E.),

DOYEN

M. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSSEUR :

M. Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physiq. et aux Sports	CHAILLEY- BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et so- ciale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques	Beaujon SICARD (A.)
chirurgicales	Cochin QUENU (J.)
Hôtel-Dieu .	MÉNÉGAUX (G.)
Salpêtrière .	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	DE GAUDART- D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infan- tile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK- BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cuta- nées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infec- tieuses	MOLLARET (P.)

	MM.
Clinique des maladies men- tales et de l'encéphale....	DELAY (J.)
Clinique des maladies méta- boliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.) JUSTIN-
Cliniques	Bichat BESANÇON (L.)
médicales	Cochin DE GENNES (L.)
Broussais .	MOREAU (R.)
Hôtel-Dieu	BARDÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro- climatologie thérapeutique .	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeu- tique	PASTEUR VALLERY- RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des mala- dies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie .	PETIT- DUTAILLIS (D.)
Cliniques	Baudelocque LACOMME (M.)
obstétricales	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique ...	RENARD (E.)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phisio- logie	BERNARD (E.)

MM.

Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture ...	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)

MM.

Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale..	MERKLEN (F. P.)
(Chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale ...	DOGNON (A.)
(Chaire à titre personnel)	
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUHET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
	Pr. s. ch.
	CABROL (G.)
	DEBEYRE (J.)
Anatomie pathologique	OLIVIER (G.)
	GAUTHIER-VIL-
	LARD (M ^{lle} P.)
	Pr. s. ch.
Bactériologie	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	NÉVOT (A.)
	Pr. s. ch.
Biochimie médicale	CHRISTOL (D.)
	ETTORI (J.)
	Pr. s. ch.
	DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
	SCHAPIRA (R.)
	BOURLIÈRE (F.)
	DUPERBAT (F.)
Dermato-syphiligraphie ...	TUCHMAN-
	DUPLESSIS (A.)
	COUJARD (R.)
	N...
Embryologie	N...
	CORNET (A.)
	BOYER (J.)
	Pr. s. ch.
Histologie	DEPARIS (M.)
	Pr. s. ch.
	BASTIN (R.)

MM.

Médecine légale	DEROBERT (L.)
	Pr. s. ch.
	GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRASSET (J.)
	LE LORIER (G.)
	LEPAGE (F.)
	MERGER (R.)
Ophthalmologie	MORIN (P.)
	RAVINA (J.)
	ROBEY (M.)
	BRÉGEAT (P.)
Orthopédie	DESIGNES (P.)
	JUDET (R.)
	AUBRY (M.)
	MADURO (R.)
Oto-rhino-laryngologie	BRUMPT (L.-C.)
	CHABAUD (A.)
	ABOULKER (P.)
	BARCAT (J.)
Parasitologie	BAUMANN (J.)
	CAUCHOIX (J.)
	DUBOST (C.)
	FAUREL (J.)
Pathologie chirurgicale ...	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	GOSSET (J.)

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale ...	{ LAURENCE (G.)	Pédiatrie	{ JOSEPH (R.)
	{ LORTAT-		{ MOZZICONACCI (P.)
	{ JACOB (J.)		{ POLONOVSKI (Cl.)
	{ MATHEY (J.)	Pharmacologie	{ CHEYMOL (J.)
	{ OLIVIER (Cl.)		{ Pr. s. ch.
	{ POILLEUX (F.)		{ LEVY (M ^{lle} J.)
Pathologie expérimentale .	{ THOMERET (G.)		{ Pr. s. ch.
	{ VERNE (J. M.)		
	{ LOEPER (J.)		
Pathologie médicale	{ MAURICE (P.)	Physiologie	{ BARJETON (D.)
	{ BOUDIN (G.)		{ Pr. s. ch.
	{ BOUVIER (J.-R.)		{ PARROT (J.)
	{ BRICAIRE (H.)	Physique médicale	{ Pr. s. ch.
	{ BRISSAUD (H.)		{ DEJOURS (P.)
	{ CASTAIGNE (P.)		{ DJOURNO (A.)
	{ CONTE (M.)		{ Pr. s. ch.
	{ DEROT (M.)		{ GOUGEROT (L.)
	{ DOMART (A.)	Pneumo-phthisiologie	{ KREIS (B.)
	{ LAMOTTE (M.)		{ PICHOT (P.)
	{ LAROCHE (C.-P.)		{ MICHAUX (Z.)
	{ MACREZ (C.-C.)	Rhumatologie	{ DELBARRE (F.)
	{ MILLIEZ (P.)		
	{ PÉQUIGNOT (H.)		
	{ PERRAULT (M.)	Stomatologie	{ CERNÉA (P.)
	{ RAMBERT (P.)		{ CHAPUT (M ^{me} A.)
	{ ROYER (P.)		
	{ THIEFFRY (St.)	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.)
	{ TURIAF (J.)		{ KUSS (R.)
	{ WOLFROMM (R.)		
	N...	Urologie	

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	{ AMELINE (A.)	Clinique médicale	{ KOURILSKY (R.)
	{ HUGUIER (J.)		{ MARCHAL (G.)
	{ LÉGER (L.)	Clinique neurologique	{ DE SEZE (S.)
	{ PADOVANI (P.)		{ MAYER (M.)
Clinique médicale	{ ROUX (M.)	Clinique obstétricale	{ OFFRET (G.)
	{ DREYFUS (G.)	Clinique ophtalmologique ..	{ LAPLANE (R.)
	{ HAGUENAU (J.)	Clinique pédiatrique	{ BARUN (H.)
	Pr. s. ch.	Clinique psychiatrique	
Secrétaire général de la Faculté....	M. MOREL (J.)		
Secrétaire	M ^{lle} CHAINTREUIL (G.)		
Conservateur, chargé de la direction.	M. le Docteur HAHN (A.)		
Conservateur	M ^{lle} GOICHON		
Bibliothécaires	{ M ^{lles} DUMAYTRE (P.)		
	{ LAURENT (H.)		
	{ LE NOIR (G.)		
	{ QUÉVREUX (E.)		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE,

le Docteur Amédée MAURAT,
In memoriam.

A MES PARENTS,

Témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON ONCLE,

le Docteur Marc MAURAT.

A MON FRÈRE.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur Maurice BARIÉTY,
Professeur de Clinique Médicale,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

*Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*En témoignage de ma profonde et respectueuse
reconnaissance.*

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur F.-P. MERKLEN,

Professeur de Pathologie Humorale et d'Immunologie Expérimentale,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu m'accepter dans son laboratoire.

En témoignage de mon respectueux attachement.

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur Jean HAMBURGER,
Professeur de Clinique des Maladies Métaboliques,
Médecin de l'Hôpital Necker,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

*Qui n'a cessé de me prodiguer un enseignement
dont je sens chaque jour mieux le prix,*

Hommage de ma respectueuse gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS,

Externat :

Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE,
Monsieur le Professeur F.-P. MERKLEN,
Monsieur le Docteur J. SALLET,
Monsieur le Professeur M. DEPARIS,
Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT,
Monsieur le Professeur P. SOULIÉ,
Monsieur le Professeur M. LAMY,
Monsieur le Professeur H. BÉNARD,
Monsieur le Professeur L. BINET.

Externat en premier :

Monsieur le Professeur Agrégé P. RAMBERT,
Monsieur le Docteur J. LEREBoullet.

Internat :

Monsieur le Docteur R. MALLET,
Monsieur le Professeur F.-P. MERKLEN,
Monsieur le Professeur M. DEPARIS,
Monsieur le Professeur J. HAMBURGER,
Monsieur le Professeur P. SOULIÉ,
Monsieur le Professeur Agrégé P. RAMBERT,
Monsieur le Professeur M. BARIÉTY,
Monsieur le Professeur M. MOUQUIN.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GABRIEL RICHT,

Médecin des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL BERTHAUX,

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris,

*Qui n'ont cessé de me prodiguer leur aide et leurs
conseils,*

Hommage de mon affectueuse reconnaissance.

A MES CONFÉRENCIERS,

Messieurs les Docteurs P. PICHOT, J.-R. PILLOIS,
J. SALET, R. TOURNEUR,

A Mademoiselle F. BONNENFANT,

A Messieurs les Docteurs J. CANIVET, H. CHEVALIER, P. CHOUBRAC, J.
CROSNIER, J. DI MATTÉO, P.-Y. HATT, C. MACREZ,
R. PLUVINAGE, J. POULET, A. SARRAZIN, P. TANRET,
R. TRICOT, P. VERNANT,

A Messieurs les Docteurs M. MASSON et J. PAUPE,

*Dont la collaboration me fut si précieuse au cours
de ce travail,*

En témoignage de mon amitié reconnaissante,

A Mademoiselle F. CHAVIN-COLIN,

En remerciement de l'aide qu'elle m'a apportée,

A MES COLLÈGUES DE L'INTERNAT DE PARIS.

Le magnésium plasmatique

Dosage - Etude expérimentale et clinique

INTRODUCTION

Les variations de la magnésémie dans les néphropathies ont retenu notre attention au cours de notre passage comme Interne dans le Service du Pr J. Hamburger qui a bien voulu nous intéresser à leur étude. Nous avons été d'autre part associé aux recherches entreprises dans le laboratoire du Pr F.-P. Merklen sur la biologie des ions alcalino-terreux en expérimentation animale, et tout particulièrement sur leur retentissement électrocardiographique.

La dispersion des données relatives au magnésium en pathologie humaine nous a conduit à tenter un travail d'ensemble sur ce sujet, en nous basant sur nos constatations cliniques et biologiques d'une part, sur nos résultats expérimentaux d'autre part. L'intervention du magnésium paraît en effet certaine et considérable dans nombre de phénomènes vitaux : métabolisme des hydrates de carbone, réactions enzymatiques, fonctionnement du système nerveux et du muscle.

Certes nous n'avons pas eu l'intention d'étudier toutes les propriétés physiques, chimiques, biologiques et thérapeutiques du magnésium. Mais nous avons cru nécessaire d'étendre quelque peu notre étude et d'envisager certaines données qui semblaient susceptibles d'avoir un intérêt clinique et de fournir un moyen d'interprétation à nos résultats biologiques et expérimentaux.

*
**

Ce travail se trouve divisé en quatre parties.

Dans la première partie sont exposées et discutées les différentes méthodes actuelles de dosage du magnésium dans le sang et les humeurs. Avant d'adopter telle ou telle de ces techniques pour étudier les variations de la magnésémie en clinique, nous avons tenu à établir et vérifier tout d'abord sa validité. Des séries de dosage chez des sujets normaux nous ont ensuite permis d'affirmer la fixité de la magnésémie en dehors de toute agression pathologique.

Dans la deuxième partie est rapporté sommairement l'état des connaissances actuelles sur le métabolisme du magnésium et la régulation de la magnésémie :

- Les besoins de l'organisme humain et animal.
- La répartition du magnésium dans l'organisme.
- Les résultats de sa carence expérimentale.
- Enfin le rôle de l'absorption intestinale, de l'excrétion rénale, des facteurs endocriniens dans la régulation du métabolisme du magnésium et plus particulièrement de la magnésémie. Nous étudierons enfin le retentissement

sur cette dernière des modifications de l'équilibre acide-base, et des variations de la calcémie et de la kaliémie.

La troisième partie est consacrée à l'étude expérimentale des effets de l'hyper et de l'hypomagnésémie.

Avant de rapporter nos résultats sur les modifications de l'électrocardiogramme lors des variations provoquées de la magnésémie, il nous a semblé nécessaire d'étudier la répartition du magnésium injecté dans l'organisme et de montrer que, dans nos expériences de surcharge, les résultats obtenus ne pouvaient être attribués à des modifications secondes du taux des autres cations.

De plus, une brève revue de l'effet de la surcharge en magnésium sur les différents éléments du système neuro-musculaire a paru indispensable.

Cette partie se termine par une tentative d'interprétation de nos résultats expérimentaux et de façon plus générale des effets observés lors de la surcharge ou de la carence en magnésium.

Dans la quatrième partie sont rapportées les variations de la magnésémie que nous avons pu observer en clinique. Les résultats les plus nets et les plus cohérents concernent l'hypermagnésémie rencontrée dans l'insuffisance rénale chronique et les variations de la magnésémie au cours de l'évolution et du traitement des néphropathies anuriques aiguës. Nous rapporterons ensuite les résultats des dosages pratiqués dans d'autres états pathologiques : syndrome d'hyperexcitabilité neuro-musculaire (tétanie — agitation des alcooliques). cirrhoses, diabète, déséquilibre endocriniens, troubles de l'ossification...

Le caractère souvent discret des variations du magnésium sanguin, qui ne reflète d'ailleurs sans doute que très partiellement ses perturbations dans l'organisme, empêche certes trop souvent de conclure de façon absolue. Mais la rigueur des dosages que permettent les méthodes actuelles, souligne la remarquable stabilité du taux du magnésium plasmatique et la nécessité de fortes perturbations pathologiques pour le voir se modifier.

PREMIERE PARTIE

MÉTHODES
DE DÉTERMINATION QUANTITATIVE DU MAGNÉSIUM
DANS LES ORGANES ET DANS LES HUMEURS

Les méthodes de dosage du magnésium dans les liquides organiques puis dans l'os et les organes mous, seront successivement étudiées.

I. — DOSAGE DANS LES LIQUIDES ORGANIQUES

A) DOSAGE DU MAGNÉSIUM DANS LE PLASMA OU LE SÉRUM.

Les méthodes sont nombreuses, on peut les répartir schématiquement en quatre groupes :

1°) *Les méthodes utilisant la précipitation du magnésium sous forme de phosphate ammoniaco-magnésien, puis le dosage colorimétrique du phosphate.*

Citons parmi ces méthodes celle de Simonsen et coll. (347) que nous avons utilisée pour tous nos dosages chez l'animal et une partie de ceux que nous avons pratiqués chez l'homme.

Mentionnons également les techniques de Bogert et Plass (42), Briggs (51), Brookfield (54), Kramer et Tisdall (230), Wacker et Fahrig (397), Walker et Walker (399), Watchorn et Mc Cance (403).

2°) *Les méthodes utilisant la précipitation du magnésium sous forme d'orthoxyquinoléate.* La lecture est faite, soit par titration bromométrique, soit par procédé photolorimétrique.

A ce groupe de méthodes se rattachent celles de Pignard (320), Greenberg et coll. (155), Velluz (391).

3°) *Les dosages colorimétriques directs* parmi lesquels les méthodes au jaune titan (ou jaune titane, ou jaune thiazol) sont les plus employées. Nous avons de notre côté, utilisé pour la plus grande partie de nos dosages chez l'homme, la méthode colorimétrique directe de Masson et coll. (273).

On peut citer aussi les techniques de Hirschfelder et Serles (206, 207), Haury (176), Bernstein et Simkins (26), Neill et Neely (310), Orange et Rhein (314).

4°) *Les méthodes spectrophotométriques.*

On a décrit récemment des techniques de dosages du magnésium utilisant le spectrophotomètre à flamme (196, 249, 299). Une méthode de détermination simultanée, par ce procédé, du calcium, du sodium, du magnésium et du potassium a même été publiée (103).

**

On décrira schématiquement les méthodes de Simonsen et coll., de Pignard, et de Masson et coll.

Les dosages sont faits, soit sur sérum, soit sur plasma. Dans notre pratique, pour obtenir ce dernier nous avons recueilli le sang veineux sur héparine et centrifugé dans les délais les plus rapides afin de séparer le sérum des globules qui ont une teneur en magnésium plus élevée.

Méthode de Simonsen et coll.

Elle nécessite 2 cc de sérum ou plasma. Après défécation avec l'acide trichloracétique, on élimine le calcium en le précipitant par l'oxalate d'ammonium. Le surnageant est ensuite traité par le phosphate monopotassique à 2 % qui, en présence d'ammoniaque concentré, précipite le magnésium sous forme d'un phosphate ammoniaco-magnésien. Puis on dissout ce précipité avec du vanadate acide d'ammonium. Enfin, on rajoute à la solution obtenue du molybdate d'ammonium à 5 % qui donne une coloration jaune dont on lit l'intensité au photocolorimètre de Meunier (filtre bleu). L'étalement du photocolorimètre est fait à partir de solutions de phosphate de potassium.

Résultats : Nous avons déterminé avec cette méthode le magnésium plasmatique de 32 sujets normaux. Nos résultats s'échelonnent entre 18 mg/l (soit 1,5 mEq) et 24 mg/l (soit 2 mEq) ; 70 % des cas se groupant autour de $20 \text{ mg} \pm 4 \text{ mg}$ (1,7 mEq). Nous avons vérifié la fidélité de cette technique de dosage ; la différence entre deux essais sur un même plasma n'a jamais été supérieure à 0,6 mg ; d'autre part, si on ajoute une quantité connue de magnésium à un échantillon de plasma dont le magnésium est préalablement dosé, on retrouve cette surcharge avec exactitude.

*
**

Méthode de P. Pignard.

Elle exige 1 cc de sérum.

Ce dosage est basé sur la précipitation du magnésium par la 8-hydroxyquinoléine (oxyne). L'importance du complexe magnésium-oxyne est ensuite apprécié colorimétriquement en faisant agir sur lui, en milieu alcalin, un sel de diazonium qui fait apparaître une coloration rouge orangé. Cette coloration est lue, soit en photocolorimètre, soit à l'électrophotomètre.

Avant d'être soumis à ce dosage, le sérum doit être débarrassé de ses protéines, du calcium et des phosphates.

Pour déprotéiner le sérum, Pignard utilise non pas l'acide trichloracétique qui empêcherait la précipitation totale du complexe oxyne-magnésium, mais l'incinération dans une capsule de platine. Le calcium qui donne avec l'oxyne un dérivé insoluble en milieu alcalin, sera bloqué à l'état d'oxalate.

Enfin, il faut éviter qu'une fraction du magnésium ne précipite à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien. Pour cela Pignard utilise la pipérazine qui ne donne aucune combinaison insoluble avec le phosphore et le magnésium et amène le milieu au pH le plus favorable pour que la totalité du magnésium se combine à l'oxyne sans risque de redissolution du complexe.

Cette méthode est valable pour doser le magnésium du sang total ou des globules mais la désalbumination est plus complexe. La calcination produit, en effet, des cendres riches en fer dont il faudrait, par la suite se débarrasser. Pignard conseille donc de désalbuminer dans un premier temps, par l'acide trichloracétique, le sang ou les globules préalablement laqués puis de calciner le filtrat pour éliminer l'acide trichloracétique.

Résultats : Cette méthode donne dans les cas normaux : 18 à 22 mg de magnésium par litre de sérum (1,5 à 1,8 mEq/l) ; 50 à 60 mg de magnésium par litre de globules (4,6 à 5 mEq/l).

*
**

Méthode de Masson et coll.

Principe : Ce dosage est basé sur la propriété du jaune titan de former avec l'oxyde de magnésium, en solution alcaline, un composé rouge qui se prête à une mesure colorimétrique. L'oxyde de magnésium a tendance à précipiter d'où la nécessité d'utiliser un stabilisant. On a proposé des solutions d'amidon ou de dextrine (26, 176, 417), la gomme-gutte (145), l'hydroxylamine (236). Masson et coll. utilisent l'alcool polynivylque rigoureusement pur qui semble donner des résultats remarquablement constants.

Une autre caractéristique importante de cette méthode est de ne pas nécessiter d'extraction préalable des autres ions du plasma, ceux-ci ne gênant pas la réaction.

Dosage : On opère sur 2 cc de sérum que l'on défèque au préalable avec l'acide trichloracétique. Le filtrat est traité par le jaune titane et l'alcool polynivylque en présence de soude. L'intensité de la coloration rouge obtenue est appréciée au photocolorimètre au bout d'une 1/2 heure. Le taux de magnésium est lu, en portant le point obtenu sur une courbe d'éta-lonnage dressée immédiatement avant le dosage ou la série de dosages.

La fidélité et la constance de la méthode ont été dûment vérifiées.

*
**

Comparaison des méthodes de Simonsen et coll. et de Masson et coll.

Ces deux méthodes paraissent avoir des qualités de fidélité sensiblement équivalentes.

Leurs résultats sont superposables, la normale dans les deux techniques se situant entre 18 et 24 mg/l avec une moyenne à 21 mg (1,8 mEq/l).

La méthode de Simonsen est un peu plus longue car elle nécessite l'ex-traction préalable du calcium.

*
**

Méthodes de dosage simultané des cations divalents du plasma.

1°) La méthode de Simonsen en imposant la séparation préliminaire du calcium permet le dosage de ce dernier à partir du précipité d'oxalate de calcium.

2°) *Méthode au complexon* (73, 356). Cette technique utilise le noir d'Eriochrome comme réactif coloré dans le dosage des cations divalents par le tétra-acétate d'éthylène diamine (complexon). On obtient un virage de coloration très facilement repérable. Le résultat fourni est la somme des cations magnésium et calcium. La valeur du calcium est calculée en sous-

trayant de ce résultat global le chiffre trouvé pour le calcium par les techniques classiques. La méthode de CARR et FRANK permet le dosage simultané et direct du magnésium et du calcium sur des quantités de sérum égales ou même supérieures au cc.

B. — DOSAGE DU MAGNÉSIUM URINAIRE.

Les techniques de dosage du magnésium plasmatique sont utilisables pour la mesure du magnésium des urines. Nous insisterons seulement sur la rigueur avec laquelle doit être fait le prélèvement de celles-ci. Les urines doivent en effet être fraîches et le dosage pratiqué le plus rapidement possible pour éviter l'apparition de précipités de phosphate ammoniaco-magnésien qu'il faudrait redissoudre sous peine d'avoir des erreurs de dosage par défaut.

C. — LE MAGNÉSIUM DES AUTRES LIQUIDES ORGANIQUES. Liquide Céphalo-Rachidien, sucs digestifs, sueur, etc. peut être dosé avec les mêmes méthodes que le magnésium plasmatique.

II. — DOSAGE DU MAGNESIUM DANS L'OS ET LES ORGANES MOUS

A. — DOSAGE DU MAGNÉSIUM OSSEUX.

Woods dans sa thèse (421) a étudié l'application à l'os des méthodes classiques de dosage du magnésium organique. Deux méthodes ont retenu son attention : la méthode à l'hydroxyquinoléine, et celle au jaune titan.

Quelle que soit la méthode adoptée, l'os préalablement dégraissé, incinéré et repris par l'acide chlorhydrique doit être débarrassé des phosphates et du calcium dont l'énorme quantité fausserait ici les résultats.

Woods élimine les phosphates en faisant passer la solution acide de cendres d'os sur une colonne de résine échangeuse d'anions. Il fait ensuite précipiter le calcium sous forme de sulfate en présence de méthanol. Puis on dose le magnésium du surnageant soit par la méthode au jaune titan, soit par la méthode à l'hydroxyquinoléine avec lecture par titration bromométrique. Carr a introduit une mesure ampérométrique du virage. Cette méthode est très sensible. Elle peut être pratiquée sur de très faibles échantillons mais nécessite des manipulations longues.

B. — DOSAGE DU MAGNÉSIUM MUSCULAIRE.

Le muscle est au préalable desséché, dégraissé, incinéré. La cendre est reprise par l'acide chlorhydrique.

Woods conseille l'utilisation de la méthode au jaune titan pour doser le magnésium de cette solution car elle n'impose pas l'élimination du phosphate et du calcium qui sont en quantité modérée dans le muscle.

Cette méthode est applicable à tous les dosages de magnésium dans les organes mous.

DEUXIEME PARTIE

MÉTABOLISME DU MAGNÉSIUM

INTRODUCTION

Le but de cette partie de notre étude est d'exposer les facteurs qui commandent le métabolisme du magnésium, en particulier la régulation du magnésium plasmatique qui est facilement dosable et dont le taux chez le sujet normal est d'une remarquable fixité.

Nous étudierons successivement :

1°) Les apports et besoins en magnésium de l'homme ainsi que son absorption et son excrétion.

2°) La répartition et l'état du magnésium dans l'organisme ; d'une part dans les liquides extracellulaires et, spécialement dans le plasma, d'autre part dans les réserves que constituent le squelette et les tissus mous.

3°) Les phénomènes qu'entraîne la carence en magnésium et son retentissement sur la concentration du cation dans le plasma et dans les réserves.

4°) Les facteurs qui règlent l'homéostasie du magnésium, en particulier le rôle du rein et les hypothétiques influences endocrines, les modifications de l'équilibre acide-base et les variations électrolytiques.

CHAPITRE I

APPORTS, BESOINS, ABSORPTION EXCRÉTION DU MAGNÉSIUM

BESOINS CHEZ L'HOMME.

Un régime équilibré, apportant 2.500 à 3.000 calories contient environ 0,34 g de magnésium (0,17 à 0,67 g) ce qui semble couvrir largement les besoins. Ceux-ci n'ont jamais été établis de façon précise, on les évalue approximativement à 0,22 g par jour (57, 376). Schmidt et Greenberg (341) ont apporté un chiffre plus élevé, 0,60 g par jour, c'est-à-dire un taux analogue au besoin en calcium. Mais ce chiffre est bien discutable si on considère les pourcentages relatifs de calcium et magnésium contenus dans le corps. D'une étude faite chez des enfants de 3 à 7 ans, Daniels et Everson (91) concluent que le régime à cet âge ne doit pas contenir moins de 13 mg de magnésium par kilogramme de poids. Pour Shukers et ses coll. (344) les besoins des nourrissons de 2 à 6 mois sont du même ordre ; ils insistent en outre sur l'existence d'un stockage du magnésium dans l'organisme si l'apport est supérieur à 20 mg/kg. Coons, cité par Duckworth (112), puis Hummel (218), évaluent entre 0,35 à 0,45 g la quantité de magnésium nécessaire chaque jour à la femme enceinte. Les besoins en magnésium du fœtus augmenteraient à mesure qu'on se rapproche du terme, de telle sorte que la balance magnésienne de la mère tend vers la négativité en fin de grossesse (79).

Pour maintenir positive la balance du magnésium chez les malades alimentés par voie parentérale, il faut administrer par voie intra-veineuse au moins 100 mg de magnésium par jour. Ce chiffre établi par Levey et ses coll. chez des opérés de l'abdomen (248) est nettement inférieur aux besoins alimentaires per os car la totalité du magnésium est ici utilisée.

BESOINS CHEZ L'ANIMAL.

Huffman et Duncan, cités par Moore (301), évaluent entre 8 à 10 mg de magnésium par kilo de poids, l'apport quotidien nécessaire pour maintenir une magnésémie normale chez le veau. Lavollay fixe à 55 mg pour 100 g de nourriture la quantité optimum de magnésium permettant une croissance normale du rat (241).

Mais l'apport magnésien doit conserver un certain rapport avec la ration calcique (278, 384), et accessoirement avec l'apport en phosphore. Kunkel et Pearson (235) ont établi que la quantité de magnésium nécessaire pour permettre la croissance du rat est de 20 mg pour 100 g de nourriture quand la ration contient 1 % de calcium et 0,5 % de phosphore.

Sources du Magnésium alimentaire.

Les deux sources principales de magnésium soit le lait et les végétaux, graines de céréales et surtout légumes verts, on sait en effet que l'ion magnésium entre dans la composition de la chlorophylle (tableau 1).

TABLEAU I

QUANTITÉ DE MAGNÉSIUM CONTENUE DANS LES PRINCIPAUX ALIMENTS
(Le taux de magnésium est donné en mg pour 100 g d'aliments)

<i>Viande - Charcuterie - Triperie</i>			
Bœuf cru, maigre	25	Beurre	1
Veau	23	Fromage de gruyère	45
Mouton	12	» Hollande	53
Porc (gras et maigre)	30	Parmesan	50
Poulet	20	<i>Céréales et dérivés</i>	
Cervelle de bœuf	10	Pain de blé	45
Foie (bœuf, veau, porc)	21	» seigle	40
Rognon de bœuf	18	Farine d'avoine	110
» veau	22	» de maïs	85
Jambon (gras, maigre)	30	» d'orge	37
<i>Graisses animales</i>		Grains de maïs	120
Saindoux	0	Flocons d'avoine	145
<i>Poissons</i>		Germe de blé	400
Aiglefin	25	Riz poli	28
Hareng frais	35	Pâtes alimentaires	37
Limande, sole	30	<i>Légumes secs</i>	
Merlan	30	Haricots	150
Morue fraîche	17	Lentilles	80
Saumon frais	29	Pois secs et cassés	130
» conserve	30	<i>Légumes frais et en conserve</i>	
Brochet	25	Asperge	11
Carpe	43	Aubergine	12
Tanche	24	Bettes	71
Truite	25	Carottes	15
Caviar (esturgeon)	22	Céleri rave	12
<i>Coquillages et crustacés</i>		Champignon de couche	5
Huîtres	45	Truffe	18
Moules	23	Choux ordinaire	20
Homard	34	» Bruxelles	30
<i>Œuf de poule</i>		» rouge	17
Entier	11	» fleur	14
Jaune	18	Citrouille	8
Blanc	10	Concombre	9
<i>Lait et dérivés</i>		Épinard	50
Lait de femme	5	Haricot vert	25
» vache entier	12	Navet	10
» en poudre	90	Oignon	10
		Piment	10
		Pois frais	30
		Poireau	18
		Pomme de terre	30

TABLEAU I (suite)

Rutabaga	20	Pastèque	3
Salade (chicorée, endives)	13	Pêche	10
Cresson	25	Poire	7
Laitue	20	Pomme	7
Tomate	10	Prune	10
<i>Fruits frais et en conserve</i>		Raisin	10
<i>Amandes - Fruits secs</i>			
Abricot	10	Abricot sec	57
Ananas frais	15	Amande sèche	254
» conservé	10	Cacao en poudre	400
Banane	35	Châtaigne fraîche	40
Brugnon	13	» sèche	75
Cassis	17	Dattes	65
Cerise	12	Figue sèche	80
Citron jus frais	8	Noisette sèche	150
Figue fraîche	20	Noix sèche	130
Fraise	12	Noix de Coco fraîche	35
Framboise	23	Pruneau	40
Groseille	14	<i>Divers</i>	
Mandarine	10	Miel	18
Melon	15	Bière	11
Mûre	26	Vin	7
Orange	10		
Pamplemousse, jus frais	8		

ABSORPTION DU MAGNÉSIUM.

Les sels solubles de magnésium (citrate, lactate, chlorure, sulfate), sont absorbés au niveau de l'intestin. Le degré de cette absorption a été diversement apprécié; important, selon Hirschfelder et Haury (203) qui retrouvent dans les urines 40 % de la dose ingérée, il est minime pour Suter et Klingman (367). En fait, il semble qu'à l'état normal, plus des deux tiers du magnésium ingéré passe directement dans les selles (119). L'intestin en limitant l'absorption du magnésium constitue une barrière protectrice contre l'hypermagnésiémie. L'ingestion de doses même importantes de sels de magnésium ne modifie guère la concentration plasmatique du cation, car quelle que soit l'importance de l'apport, une faible partie seulement est absorbée. Cette propriété a permis d'utiliser les sels magnésiens comme purgatifs.

Certains facteurs peuvent favoriser l'absorption intestinale du magnésium : une légère acidité (400, 416), un régime riche en protéines (262). Cette absorption est en revanche diminuée par les graisses, les alcalins, les phosphates, l'acide phytique avec lesquels le magnésium forme des complexes insolubles qui sont éliminés dans les féces (194, 195, 260).

Le rôle de la vitamine D dans l'absorption du magnésium a été discuté. Swanson (368) pense qu'il est nul; en revanche pour Meintzer et Steenbock (280) le pourcentage du magnésium ingéré qui est réellement absorbé par l'intestin est plus grand en présence de vitamine D qu'en son absence.

Il existe au niveau de la muqueuse gastrique un certain degré d'absorption

du magnésium que l'on peut accroître avec des agents irritants, entre autres des solutions alcooliques ou des corps salycilés (415) (416).

Le gros intestin de même est capable d'absorber du magnésium. Cette absorption qui peut être accrue dans certaines conditions a été la source d'intoxications par des sels magnésiens administrés en lavement (129).

EXCRÉTION DU MAGNÉSIUM.

L'intestin contribue pour 50 à 80 % à l'excrétion du magnésium (sécrétion biliaire incluse) ; le chiffre moyen de 60 % est apporté par Tibbetts et Aub (376). Les diarrhées peuvent contenir jusqu'à 100 % du magnésium ingéré (214).

En outre, la muqueuse intestinale a la propriété de sécréter le magnésium. On admet que l'intestin sécrète dans sa lumière 120 mg de magnésium par 24 heures ; il s'établit ainsi par son intermédiaire un échange dans les deux sens entre le contenu intestinal et les liquides extracellulaires, de sorte que, non seulement l'intestin transfère vers le plasma et les espaces interstitiels le magnésium alimentaire mais il élimine une partie du magnésium extracellulaire en même temps que le reste non assimilé du magnésium exogène.

Le rein assure environ 30 à 40 % de l'élimination du magnésium. Les urines contiennent jusqu'à 300 mg de magnésium par jour ; plus souvent ce chiffre est ramené à 100 mg, mais les variations sont considérables (146, 244, 399). Si on pratique une injection parentérale de sels de magnésium, 70 à 90 % de cet apport sont excrétés dans les urines au cours des jours qui suivent, à condition que le fonctionnement rénal soit normal. On n'observe ni élimination fécale, ni effet purgatif (259, 400). Les substances acidifiantes, en particulier les chlorures d'ammonium ou de calcium augmentent l'élimination urinaire du magnésium comme celle du calcium (376).

CHAPITRE II

RÉPARTITION DU MAGNÉSIUM DANS L'ORGANISME

Le magnésium est comme le potassium un cation essentiellement intra-cellulaire. Le plasma et les liquides interstitiels ne contiennent qu'une très faible partie du magnésium de l'organisme. La plus grande partie est située dans les cellules des tissus mous et surtout dans le squelette où il paraît être sous une forme physiologiquement labile.

La teneur totale en magnésium d'un adulte de 60 kg est pour Martin et coll. (271) et pour Walker et coll. (398) de 19 à 21 g (tableau II).

TABEAU II

	Liquide total en litre	Mg en mEq /l	Total Mg en mEq	Total Mg en mg
Plasma	3,5	1,83	6,4	76,8
Liquide interstitiel	10,5	1,83	19,2	230,4
Liquide intra-cellulaire ...	35	45	1.575	18.900
Total			1.600,6 mEq	19.207,2 mg

Mais il ne s'agit là que d'une approximation. En effet le liquide interstitiel pouvant être considéré comme ultrafiltrat du plasma, et le magnésium de ce dernier étant en partie lié aux protéines, le taux de magnésium interstitiel est inférieur à son taux plasmatique.

Duckworth et Warnock (115), Widdowson et Mc Cance (410) rapportent des chiffres de magnésium total un peu plus élevés, 21 à 28 g pour un adulte de 60 kg. Sur ce total, Woods (421) estime à 70 % la part du squelette. Le magnésium des tissus mous, en particulier le magnésium musculaire, occupe la fraction restante.

Le tableau III tiré des Travaux de Magnus Lévy (268), Brown (56), Cullen et Wilkins (87), donne la concentration moyenne en magnésium des principaux tissus mous du corps humain. Les chiffres sont donnés en grammes de magnésium pour 1.000 g de substance fraîche. Le taux correspondant de calcium est placé en regard.

TABLEAU III

	Magnésium	Calcium
Peau	0,30	0,16
Muscle	0,18	0,07
Cœur	0,18	0,16
Rein	0,21	0,13
Foie	0,17	0,15
Cerveau	0,17	0,15
Pancréas	0,17	0,12
Rate	0,17	0,12
Surrénale	0,19	0,20
Poumon	0,16	0,07

Ainsi la plupart des tissus mous renferment en règle plus de magnésium que de calcium.

L'existence de variation du taux de magnésium total selon l'âge a été discutée; niée par certains (60, 279), elle est affirmée par d'autres, en particulier Greenberg (157) qui dans une étude expérimentale chez le rat trouve un accroissement de la teneur en magnésium du rat nouveau-né jusqu'à la quatrième semaine. Ce taux reste constant jusqu'à la 11^e semaine puis décroît.

Il semble que les variations du magnésium selon l'âge portent essentiellement sur le magnésium osseux qui atteint son maximum à la puberté (115).

MAGNÉSIUM DU MUSCLE.

Les évaluations du taux du magnésium musculaire varient selon les auteurs entre 0,18 et 0,23 g par kilo. Ce taux est environ 4 fois plus important que celui du calcium mais il est moindre que celui du potassium (2,54 g à 3,98 g ‰). Il est remarquablement constant même chez des sujets soumis à des régimes carencés en magnésium (85), et quelles que soient les variations de la magnésémie et de ses rapports avec les autres électrolytes du sang (13).

Ainsi la constance du taux du magnésium musculaire semble remarquablement préservée et l'on peut penser qu'elle est indispensable au maintien de l'intégrité structurale du muscle.

MAGNÉSIUM DE L'OS.

Le squelette contient environ 70 % du stock magnésien de l'organisme. Des travaux récents ont montré que le magnésium est présent dans l'os sous forme de carbonate amorphe fixé aux cristaux d'hydroxyapatite. En aucun cas il ne peut remplacer le calcium au sein de ces cristaux. Il demeure à leur surface (89, 90).

Ce dépôt magnésien est labile et peut, durant la croissance, être soustrait sans dommage, pour suppléer aux besoins de l'organisme. Chez le

jeune rat, un tiers du magnésium osseux peut être transféré vers les tissus mous sans gêner la croissance de l'os (114). Ce transfert est plus rapide que le stockage osseux (113).

Un équilibre s'établit entre le magnésium de la surface osseuse et le milieu extracellulaire permettant aux variations du magnésium plasmatique d'être rapidement compensées. Cependant une carence prolongée en magnésium épuise la réserve osseuse et la magnésémie ne peut revenir à la normale.

Le magnésium osseux augmente au cours de la croissance puis décroît avec l'âge (89, 166, 369).

La plupart des expériences de carence sont faites sur des animaux en période de développement. Chez l'animal adulte l'existence d'une réserve n'a pas été aussi nettement vérifiée. Cependant on a montré chez le rat adulte soumis à ces régimes carencés, que la perte en magnésium de l'os est rapide surtout lorsque apparaissent les phénomènes convulsifs (316).

Le rapport entre le magnésium et le calcium de l'os reste normalement inférieur à 1/50. Cependant on observe dans certaines affections du squelette, en particulier dans le rachitisme et l'ostéomalacie, une élévation du magnésium dont le rapport avec la teneur en calcium peut être supérieure à 1/50.

MAGNÉSIMUM DU SYSTÈME NERVEUX.

Etudiant la répartition des cations dans le névraxe, Buscaino cité par Puech (330) considère que les organes nerveux les plus riches en magnésium sont la moelle épinière, le cervelet, la substance blanche cérébrale et le cortex. Le taux des cations Ca et Mg serait d'autant plus élevé dans un tissu que celui-ci est plus riche en lipoides.

Pour Polonovski (325) la répartition du magnésium dans le cerveau est : 0,204 g % de substance grise fraîche, et 0,407 g % de substance blanche.

Alexander et Myerson (5) donnent un rapport inverse : le taux de magnésium dans la substance grise serait double de celui de la substance blanche.

MAGNÉSIMUM DANS LES LIQUIDES ORGANIQUES.

A. — Le sang.

Le magnésium, ion intra-cellulaire, a une concentration globulaire triple de sa concentration plasmatique.

La plupart des auteurs admettent les chiffres de 54 à 78 mg/litre dans les hématies pour 18 à 25 mg/litre dans le sérum (67, 155, 341, 355).

A l'opposé des cations monovalents, le magnésium et le calcium du plasma ne sont pas diffusibles en totalité ; une partie d'entre eux est liée aux protéines. La plupart des auteurs admettent que 65 à 85 % du magnésium sérique est ultrafiltrable (33, 109, 213, 346, 403). Cette fraction semble pres-

que complètement ionisée (81, 173). Mais il n'existe pas de méthode biologique qui permette d'apprécier le taux de magnésium ionisé.

La valeur de la magnésémie est stable selon les différents âges. Silverman et Gardner ont trouvé chez les petits enfants et nourrissons normaux les mêmes chiffres que chez l'adulte, soit 1,77 mEq/l dont 65 % ultrafiltrable (346).

Les rapports de liaison entre les protéines et le magnésium sont régis par les mêmes lois que les associations protéine-calcium. La molécule de protéine amphotère se comporte comme un ion bivalent pour former des protéinates de calcium et de magnésium. En solution protéique le rapport du magnésium ultrafiltrable au magnésium lié est approximativement le même que celui existant entre les fractions diffusibles et non diffusibles du calcium (159). En outre les modifications du pH agissent sur la liaison albumine-magnésium de la même façon que sur la liaison albumine-calcium (71).

Willis et Sunderman ont établi des abaques permettant le calcul du taux de magnésium ionisé en fonction de la protéinémie et de la quantité totale de magnésium sérique (413).

L'identité des propriétés physico-chimiques du magnésium et du calcium explique la possibilité d'une compétition entre les deux ions à l'égard des protéines. Déjà envisagée par Mc Lean et Hastings (264) l'étude de ce phénomène a été reprise par Carr (72) qui a établi que le rapport des concentrations de magnésium et de calcium liées à la sérum albumine était égal au rapport de concentration de Mg^{++} et Ca^{++} , ce que l'on peut énoncer :

$$\frac{(Ca^{++}) (Prot -)}{(Ca Prot)} = K = \frac{(Mg^{++}) (Prot -)}{(Mg Prot)}$$

$$\frac{(Ca^{++})}{(Mg^{++})} = \frac{(Ca Prot)}{(Mg Prot)}$$

Tant que le total des concentrations en milliequivalents du magnésium et du calcium sériques reste constant, la somme de leurs fractions liées aux protéines reste également constante quelle que soit la concentration relative de chaque cation. Si la valeur totale d'un des deux cations augmente, sa forme liée aux protéines s'accroît également aux dépens de la fraction liée de l'autre cation. La diminution de celle-ci entraîne théoriquement une augmentation temporaire de la fraction ultra-filtrable correspondante qui est ensuite abaissée par un mécanisme rénal de réajustement. Cette chute a pour conséquence finale, la baisse du taux total du cation.

B. — Liquide céphalo-rachidien.

Le taux du magnésium est plus élevé dans le L.C.R. que dans le sérum. La plupart des auteurs considèrent les chiffres de 30 à 36 mg % soit 2,5 à 3 mEq/l comme normaux (75, 137, 172, 258).

Les déterminations du taux de magnésium dans le L.C.R. que nous avons eu l'occasion de faire tant par la méthode de Simonsen que par celle de Masson, nous ont donné des chiffres allant de 2,4 mEq/l à 3,3 mEq/l.

Le rapport Ca/Mg est très voisin de 1 (364). Le L.C.R. est en effet plus riche en magnésium que le plasma mais de moitié plus pauvre en calcium. Le magnésium du L.C.R. est presque entièrement ionisé et on a insisté sur la remarquable constance du rapport $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ (172).

C. — *La salive.*

Le magnésium salivaire est bas : 1,3 mg pour 100 cc (1mEq/l), variable dans la journée avec un sommet à midi (20).

D. — *Le suc gastrique et le liquide intestinal* contiennent 1 à 3 mEq/l de magnésium (12 à 36 mg %) (94, 135, 248). Dans l'estomac, les plus hauts chiffres sont obtenus lorsque l'acidité gastrique est faible.

E. — *Le liquide amniotique* est pauvre en magnésium. Le taux de celui-ci est environ le $1/10^{\circ}$ de sa valeur dans le plasma (387).

F. — *La sueur.*

Il nous a été donné de doser le magnésium dans la sueur obtenue par stimulation thermique chez 51 sujets (27 nourrissons, 21 enfants, 7 adultes).

La sueur est recueillie en plaçant le malade dans un sac en matière plastique.

Les résultats des dosages ont été en règle constants quelle que soit l'affection atteignant le malade. Sur 55 mesures pratiquées, 46 se situent entre 2 et 8 mg %, le taux moyen étant de 5,8 mg %.

NOTE COMPLÉMENTAIRE

Taux du magnésium plasmatique chez le chien et le lapin

Soixante-huit déterminations par la méthode de Simonsen chez cinquante-quatre chiens normaux ont donné des taux s'échelonnant entre 15 mg/l et 22 mg/l ; le taux moyen est de 18 mg/l (1,5 m Eq. l).

Chez le lapin (15 déterminations chez 15 lapins), nous avons obtenu un taux moyen plus élevé : 23 mg/l.

CHAPITRE III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CARENCE EN MAGNÉSIUM

Leroy en 1926 (246) puis Kruse, Orent et Mc Collum en 1932, démontrent qu'un apport de magnésium est indispensable à la croissance et à la vie (231, 231 bis).

Kruse et ses coll. nourrissent des rats nouveau-nés avec un régime ne contenant que 0,18 mg de magnésium pour 100 g de nourriture. Au bout de 3 à 4 jours ils observent une vasodilatation et une hyperémie cutanée qui dure 10 à 12 jours. Vers le 18^e jour l'animal devient très irritable, en proie à des tressaillements musculaires, puis à des convulsions qui précèdent en règle de peu la mort. Les animaux qui survivent, développent des troubles trophiques des téguments et des phanères; la peau est infiltrée, les poils tombent, les ongles deviennent cassants. Ces altérations prédominent aux extrémités. Les auteurs insistent sur le fait que les phénomènes d'hyperexcitabilité neuromusculaire ne s'accompagnent ni de baisse de la calcémie, ni d'alcalose. La mort survient avant qu'il y ait une chute nette de poids. Si au lieu des rats, on soumet des chiens à ce régime sans magnésium, l'amaigrissement et les troubles trophiques apparaissent plus nettement, tandis que l'hyperexcitabilité reste discrète (315).

Watchorn et Mc Cance qui ont étudié les effets de la déficience magnésienne chez le rat avec des régimes permettant une croissance presque normale, insistent sur l'importance des troubles trophiques des téguments et des phanères (404). Ces modifications rappellent les phénomènes observés au cours de l'avitaminose B₂. Ce qui a permis à ces auteurs d'évoquer un rapport entre le métabolisme du magnésium et celui de la vitamine B₂. Cette conclusion a été reprise par Tufts et Greenberg (384).

D'autre part, il existe chez les bovins, une affection connue sous le nom de « tétanie d'herbage » qui se manifeste en règle au printemps, lors des premières semaines où les vaches sont menées aux pâturages; plus rarement elle s'observe après le velage. Cliniquement l'animal apparaît instable, agité, sa démarche est incertaine, il s'éloigne du troupeau, ne mange plus, tandis que surviennent des mouvements musculaires, des grincements de dents et des roulements d'yeux donnant à l'animal un air inquiet et sauvage. Enfin apparaissent les convulsions toniques et cloniques qui sont suivies d'une phase de paralysie et de coma. Biologiquement la calcémie et la magnésémie sont basses, l'abaissement portant plus nettement sur le magnésium que sur le calcium, avec des taux allant de 10 mg à 2 mg par L. La phosphorémie est normale. L'injection intraveineuse d'un mélange de chlorure de calcium et de chlorure de magnésium amène une rapide amélioration mais l'animal

reste nerveux et sans appétit pendant plusieurs jours. En l'absence de traitement la vache meurt. L'étude des conditions biologiques d'apparition de cette maladie a montré que les fourrages avec lesquels les animaux avaient été nourris l'hiver étaient pauvres en calcium mais riches en phosphore et que l'herbe de printemps des prairies était riche en potassium et en azote (348, 349), mais pauvre en magnésium (362).

Duncan et coll. provoquent des manifestations semblables à la « tétanie d'herbage » chez le veau arrivé à maturité, en le nourrissant uniquement avec du lait entier enrichi de Fe, Cu, Mn, Si, Al, et d'huile de foie de morue (116). Les premières crises de tétanie surviennent 30 à 60 jours après le début de l'expérience. Ces troubles sont d'autant plus précoces que l'animal consomme plus de lait et grossit plus rapidement. Le besoin métabolique apparaît dépasser l'approvisionnement en magnésium. La plupart des animaux meurent au bout d'un certain nombre de crises convulsives. Leur taux de magnésium plasmatique est constamment bas, variant entre 0,88 et 1,5 mg pour 100 cc de plasma. La calcémie et la phosphorémie en revanche sont normales.

Une particularité intéressante de ce travail réside dans le fait qu'un tableau de déficience en magnésium peut être provoqué par un régime contenant encore 10 mg du cation pour 100 g de nourriture, ce qui représente une ration beaucoup plus riche en magnésium que celle utilisée par Kruse et coll. On est ainsi amené à discuter chez ces animaux la possibilité d'un trouble de l'absorption du magnésium.

En 1938, Tufts et Greenberg (383) reprennent, confirment et complètent les travaux de Kruse, Orent et Mc Collum sur le rat. Leur régime moins carencé en magnésium (1 à 2 mg pour 100 g d'aliment) leur permet une plus longue période d'observation. Ils ont ainsi pu distinguer deux phases dans la carence expérimentale : la première est caractérisée par une hyperexcitabilité neuromusculaire et des phénomènes d'hyperémie et de vasodilatation cutanée ; pendant la deuxième phase les manifestations d'irritabilité s'effacent derrière les troubles nutritionnels et l'animal meurt dans la cachexie. C'est à ce stade qu'on observe les lésions anatomiques en particulier rénales qui seront décrites plus loin. Le déficit de croissance, d'abord léger, s'accroît au fur et à mesure que la carence magnésienne se prolonge. L'augmentation de la ration en magnésium permet au contraire une reprise de croissance qui sera d'autant plus nette que la quantité de magnésium fournie se rapprochera plus des chiffres normaux. De même les manifestations cutanées disparaissent quand le régime est rééquilibré.

TROUBLES BIOLOGIQUES AU COURS DE LA CARENCE EN MAGNÉSIUM.

Le taux de magnésium plasmatique s'abaisse rapidement au bout d'une semaine de carence environ, pour atteindre un chiffre inférieur à 10 mg par litre de plasma (383). La chute porte également sur le magnésium total et sur la fraction ultrafiltrable. Après les premiers mouvements convulsifs le taux remonte presque à la normale pour redescendre lentement ensuite, mais guère plus bas que 10 mg/l. Il n'atteint jamais le minimum trouvé lors de la

première chute. Il est remarquable que même pendant la remontée de la magnésémie à un taux sensiblement normal, l'hyperexcitabilité ne disparaît pas. La réduction du taux de magnésium plasmatique n'est donc pas directement responsable de l'hyperexcitabilité. Cette notion est renforcée par le fait que malgré un apport magnésien important il faut plusieurs heures et même plusieurs jours pour stopper les manifestations de la déficience magnésienne chez le rat et le veau. Ce qui suggère un déficit cellulaire lent à se réparer.

La phosphorémie, la natrémie, le kaliémie, la glycémie restent normales. La calcémie subit de discrètes fluctuations sans signification (231 bis). Le cholestérol sanguin augmente, surtout dans sa fraction estérifiée. Ce phénomène est l'inverse de celui observé dans la déficience aiguë en calcium au cours de laquelle Martin (cité par Duckworth (112) a trouvé une chute du cholestérol estérifié. Les taux de protides sanguins sont variables, normaux chez le chien, abaissés chez le rat (231 bis).

Le magnésium contenu dans les globules rouges tombe environ à la moitié de son taux normal durant la première phase, puis il se maintient par la suite à ce chiffre.

Le magnésium osseux perd rapidement $1/3$ de son taux normal (39) (114).

Le magnésium contenu dans les tissus mous, en revanche, ne se modifie guère sauf dans le cerveau et dans le muscle où il subit une baisse très modérée (39). En bref, la teneur totale en magnésium du corps est modérément diminuée même au stade de carence confirmée, néanmoins elle continue à s'abaisser lentement à mesure que la croissance se poursuit sous régime carencé.

On explique l'effondrement du taux du magnésium sanguin, contrastant avec la faible perte tissulaire, par un passage de ce cation du milieu circulant vers l'os et les tissus mous de l'animal en pleine croissance ; en outre, l'excrétion du magnésium qui persiste contribue grandement au déficit. Quant à la remontée temporaire du magnésium plasmatique, elle peut être expliquée par l'association d'un triple processus :

- 1) diminution du taux d'excrétion urinaire du magnésium ;
- 2) diminution de l'utilisation du cation pour la synthèse osseuse, ce qui est confirmé par l'étude chimique de l'os montrant à ce stade une chute de la réserve en magnésium (316) ;
- 3) transfert d'une partie du magnésium des globules rouges vers le plasma.

Le calcium total du corps augmente dès la première phase du syndrome de déficience magnésienne. L'os est anormalement lourd et riche en cendres, à cause d'un dépôt excessif de calcium lors de la première phase de la carence expérimentale. Par la suite, la courbe de l'enrichissement calcique de l'os reste parallèle à celle observée chez les animaux témoins. L'accroissement en magnésium de l'os est en revanche beaucoup moindre que chez le témoin (316).

Dans le muscle et le cœur, le calcium atteint presque le double de sa

valeur normale durant la première phase de la carence en magnésium puis la rétention calcique du cœur cesse d'augmenter tandis que celle du muscle continue à s'accroître, dépassant largement le double de sa valeur normale. C'est dans le rein que le dépôt calcique est le plus important ; il ne cesse d'augmenter durant toute la période de carence pouvant atteindre 15 fois la normale à la phase terminale (382). En définitive le calcium total des jeunes rats carencés augmente d'environ 30 % par rapport à la normale, mais ce chiffre est trompeur car l'amaigrissement dû à la dénutrition augmente le rapport : poids du squelette sur poids total. En valeur absolue le calcium total du rat carencé demeure à un taux inférieur à celui de l'animal témoin.

*
**

Dans une deuxième série d'expériences, Tufts et Greenberg ont observé que des rates gravides nourries avec un régime relativement pauvre en magnésium donnent naissance à des petits de poids normal mais qui développent très vite des signes de déficience, vasodilatation cutanée et hyperexcitabilité (384). Leur magnésium total n'augmente pas comme celui des sujets nourris par des mères dont le régime est normal. Ce syndrome se développant durant la période d'allaitement ; on peut en conclure que le lait maternel est déficient en magnésium.

*
**

FACTEURS D'AGGRAVATION DES TROUBLES DUS A LA CARENCE EXPÉRIMENTALE EN MAGNÉSIUM.

Si on augmente la teneur en calcium du régime, la sévérité des signes de déficience s'aggrave et la quantité de magnésium qu'il faut ajouter pour obtenir à nouveau un développement satisfaisant est beaucoup plus importante que si l'apport calcique est normal ou relativement bas (382) (384). Mais, si on soumet des animaux à un régime également carencé en calcium et en magnésium, les signes déficitaires s'additionnent donnant un grand tableau de dénutrition (93).

Si, sans modifier la ration calcique normale, on augmente fortement le potassium alimentaire, la croissance du rat s'arrête, la mortalité augmente mais le taux du magnésium plasmatique ne change guère (317). L'addition des deux surcharges potassique et calcique chez les animaux carencés en magnésium a permis à Colby et Frye d'obtenir en même temps une augmentation considérable des signes de déficience et une chute de la magnésémie (76). Ils ont obtenu les mêmes résultats par un rapport massif de protéines. Plus la ration protéique est abondante, plus les signes de carence en magnésium apparaissent nettement (77). Parallèlement le métabolisme protéique et tout particulièrement l'utilisation des amino-acides, est perturbé en cas de carence magnésienne (192). Des rats que l'on a fait maigrir en les carencant en protéine ne peuvent récupérer leur poids même après rétablissement de la ration protéique normale, si on les prive de magnésium (287).

Enfin, chez un sujet carencé en magnésium, un apport excessif de phosphates provoque d'importants dépôts phospho-calciques dans les tissus. L'administration d'une quantité suffisante de magnésium diminue ces précipitations (215).

**

L'importance des besoins en magnésium des animaux en pleine croissance en font un matériel expérimental de choix pour étudier les phénomènes de carence mais on peut obtenir les mêmes troubles du comportement et les mêmes lésions anatomiques chez les animaux adultes, avec cependant des délais plus long qui reflètent la plus grande importance de leurs stocks magnésiens (18).

LÉSIONS HISTOLOGIQUES PROVOQUÉES PAR LA CARENCE EN MAGNÉSIUM.

Plusieurs auteurs ont étudié l'anatomie pathologique des animaux morts au cours de syndromes de carence expérimentale en magnésium (17, 53, 86, 253, 301).

Les principales lésions siègent dans les vaisseaux, le cœur et le rein. Elles consistent essentiellement en réactions fibreuses et dépôts calcaires.

Leur apparition est plus tardive que celle des phénomènes neuromusculaires. Alors que l'hyperexcitabilité est un symptôme de déficience aiguë en magnésium, l'importance des lésions anatomiques semble dépendre beaucoup plus de la durée de la carence que de son intensité.

Lésions cardio-vasculaires.

Elles ont été particulièrement bien étudiées par Moore et ses collab. (301) sur le veau carencé en magnésium suivant la technique de Duncan et Huffman. L'apport calcique est normal ou bas. Les veaux sont mis au régime expérimental à l'âge de 1 mois ; leur mort survient au bout de 4 à 5 mois.

Les lésions les plus précoces et les plus importantes sont des dépôts calcaires dans les fibres élastiques de l'endocarde, puis de l'intima des gros vaisseaux artério-veineux : la média et l'adventice restent toujours indemnes. Les petites artères ne sont en règle pas atteintes. Il est difficile de préciser les lésions initiales, cependant on a pu trouver au niveau de l'aorte des aspects de fragmentation et de dégénérescence des fibres élastiques. Dans quelques cas, il existe une réaction fibroblastique considérable autour des zones de calcification.

Nous signalerons à part la relative fréquence des lésions de dégénérescence et de la réaction calcifiante des fibres de Purkinje du myocarde.

Le tissu élastique de la surface du diaphragme et celui de la rate sont aussi atteints par le processus calcifiant. Mais les fibres élastiques des autres organes restent indemnes.

Enfin tardivement on peut observer des calcifications du myocarde ainsi que des muscles squelettiques. Lowenhaupt qui s'est attaché à préciser chez

le rat les lésions initiales, a découvert qu'elles consistaient en une infiltration inflammatoire du tissu mésenchymateux lâche périvasculaire (253).

Lésions rénales.

Elles ont fait l'objet d'études particulièrement attentives. Cramer en 1932 (86) décrit des modifications rénales chez les rats carencés en magnésium. Brookfield en 1934 (53) confirme ces travaux qui sont repris en 1938 par Greenberg et ses coll. (154) chez le rat et par Moore chez le veau (301).

La lésion la plus précoce et la plus constante est la prolifération fibreuse du tissu interstitiel, avec une infiltration lymphocytaire plus ou moins importante.

Les altérations tubulaires sont plus tardives ; elles consistent en dépôts calcaïques entourés de zones d'atrophie ou de nécrose tubulaire. Le maximum des lésions se situe à la limite entre les zones corticale et médullaire. On a décrit, à un stade tardif, l'existence dans la portion distale des tubes contournés et dans les collecteurs, de calculs obstructifs formés par des précipitations calcaïques (253). Contrastant avec l'atteinte interstitielle et tubulaire, les glomérules sont relativement peu touchés. Il faut cependant signaler la possibilité d'une réaction fibreuse de la capsule de Bowmann et une prolifération endothéliale du capillaire glomérulaire avec quelques petits dépôts calcaires dans l'espace sous capsulaire. Barron et ses collab. (17) ont remarqué chez le lapin l'existence d'une substance amorphe acidophile qui située à l'intérieur de la capsule de Bowmann repousse le glomérule vers la périphérie. Aussi l'ensemble du glomérule rénal apparaît souvent très élargi.

Les lésions rénales semblent jouer un rôle important dans les œdèmes observés au cours de la carence expérimentale en magnésium. En effet, à mesure que celle-ci s'accroît, le volume des urines et leur teneur en protéines augmentent, tandis que la protéidémie diminue, réalisant un véritable syndrome néphrotique (154).

Lésions hépatiques.

Signalées par Brookfield (53) leur étude a été faite chez le rat par Schrader et ses coll. (343) et chez le veau par Moore et ses coll. (301). Elles consistent essentiellement en une prolifération de fibroblastes dans l'espace périportal, évoquant le premier stade d'une cirrhose. Une infiltration lymphocytaire et polynucléaire est souvent observée au même endroit.

Lésions nerveuses.

On a décrit chez le rat, le lapin et les oiseaux, des aspects de dégénérescence des cellules de Purkinje avec chromatolyse, gonflement et vacuolisation des cellules (17, 32).

Lésions osseuses et dentaires.

A côté des modifications essentiellement chimiques citées plus haut, il n'a jamais été décrit de troubles histologiques de l'os au cours de la carence en magnésium.

Les dents paraissent être plus sensibles que le squelette à ce déficit. En effet, au cours des expériences de carence, la teneur en magnésium des dents est proportionnellement plus réduite que celle de l'os (404). En outre, des striations apparaissent dans la dentine (229) ; il existe une grosse prolifération du tissu paradontal, un dépôt anormal de sels de calcium le long du bord de l'alvéole osseuse et un certain degré de dégénérescence des odontoblastes.

*
**

En définitive, le principal effet de la déficience en magnésium semble être un trouble du métabolisme calcique. Quel que soit le type de carence expérimentale employé, la précipitation de calcium dans les tissus mous est constante. Le mécanisme de ce phénomène reste obscur. On a évoqué un rôle favorisant du magnésium sur la solubilité des sels de calcium *in vivo*, mais cette action n'est guère prouvée. Quoiqu'il en soit, la responsabilité de la carence magnésienne semble certaine ; on peut en effet prévenir l'apparition des troubles cliniques, biologiques ou anatomiques par la seule addition d'une quantité suffisante de magnésium à des animaux témoins.

Le rôle des phosphates a été aussi invoqué dans la genèse des calcifications. Un apport excessif de phosphates entraîne un dépôt anormalement important de phosphates de chaux dans les viscères et l'os. Or ce dépôt semble particulièrement important si la ration est pauvre en magnésium et en potassium. En revanche l'administration de ces deux cations en quantité suffisante diminue la rétention calcique tissulaire. Dans les expériences ci-dessus citées, l'apport en phosphates reste normal, ce facteur ne semble donc pas devoir jouer dans la genèse des calcifications.

Il n'existe pas non plus d'augmentation des phosphatases dans les tissus mous calcifiés ; cette action enzymatique ne peut donc être considérée comme responsable des phénomènes de calcification (404).

Les régimes riches en calcium aggravent les troubles cliniques et les lésions anatomiques observées au cours de la carence expérimentale en magnésium (382). Cependant cet apport supplémentaire de calcium n'est pas indispensable pour obtenir des calcifications. Les études que nous avons rapportées ont toutes été faites avec des régimes à teneur normale ou basse en calcium.

On a discuté du rôle possible de l'hypomagnésémie dans la production de l'artériosclérose. De jeunes rats nourris avec un régime favorisant l'athérome mais contenant un taux normal de magnésium développent néanmoins un syndrome de carence magnésienne (hyperexcitabilité neuro-musculaire, troubles trophiques, hypomagnésémie, dépôts calciques dans les reins). Pour prévenir ces manifestations, il faut augmenter de 4 à 8 fois le magnésium alimentaire. Dans ces conditions il semble que non seulement les troubles de carence magnésienne n'apparaissent pas mais que le développement de l'athérome aortique expérimental est contrarié. Un tel régime, surchargé en magnésium n'a cependant pas d'effet sur la cholestérolémie (395). Certes, la nature des lésions et leurs conditions d'apparition opposent les phénomènes de calcification observés au cours de la carence en magnésium et l'artériosclérose humaine. Néanmoins on ne peut leur dénier une certaine parenté, en particulier dans leur localisation.

CHAPITRE IV

RÉGULATION DU MÉTABOLISME DU MAGNÉSIUM

La régulation du métabolisme du magnésium reste encore très mal connue. Deux influences régulatrices sont d'existence certaine, celle du tube digestif et celle du rein, une troisième est seulement probable, celle des glandes endocrines et singulièrement de la parathyroïde. D'autre part, le taux de la magnésémie est en rapport avec les modifications de l'équilibre acide-base et avec les variations électrolytiques, en particulier celle du calcium et du potassium.

Nous ne reprendrons pas ici le rôle du tube digestif dans le métabolisme du magnésium pour envisager seulement les facteurs suivants.

I. — MECANISME RENAL DE REGULATION DU METABOLISME DU MAGNESIUM

Un sujet dont le régime est normalement équilibré élimine quotidiennement environ 100 mg de magnésium urinaire (244, 399). L'augmentation de l'apport entraîne rapidement une élévation de l'élimination, de telle sorte que l'ingestion de doses même importantes de sels de magnésium ne modifie guère, chez le sujet normal, la concentration plasmatique du cation (202, 261).

Inversement, si l'apport ou l'absorption intestinale diminue, l'excrétion s'abaisse également mais ne descend pas en dessous d'un certain taux même si l'apport est nul. L'importance de cette élimination obligatoire minima a été diversement appréciée. Il semble qu'en fait elle soit très basse, inférieure à 25 mg. par jour. Elle a néanmoins été rendue responsable d'un certain nombre de cas de déficit en magnésium (271).

Chez l'insuffisant rénal, au contraire, ou chez l'animal qui a subi soit une bincphrectomie, soit une néphrite expérimentale, la magnésémie monte très rapidement jusqu'à des taux toxiques après l'ingestion de sels de magnésium. Hirschfelder a rendu les sels magnésiens purgatifs administrés à certains urémiques, responsables des troubles de la conscience allant jusqu'au coma qu'il a observé chez ces malades (201).

Nous venons d'envisager les cas extrêmes de surcharge artificielle, mais la rétention de magnésium traduite par une augmentation de son taux plasmatique est commune à tous les grands insuffisants rénaux sans qu'il soit besoin d'un apport exogène de magnésium, l'excrétion obligatoire du cation n'étant plus assurée. Le mécanisme de l'excrétion rénale du magnésium comporte encore des inconnues. Si l'existence d'une filtration glomérulaire et d'une réabsorption tubulaire du cation est certaine, celle d'une sécrétion tubulaire

reste encore discutée. Comme les autres substances dissoutes, la fraction ultrafiltrable du magnésium plasmatique franchit la membrane glomérulaire. Puis elle est réabsorbée en partie par l'épithélium tubulaire comme le prouve l'augmentation de son excrétion urinaire quand on injecte des substances telles que les diurétiques mercuriels, qui bloquent la réabsorption.

Le taux de réabsorption tubulaire du magnésium peut être calculé sachant que l'urine glomérulaire qui est un ultrafiltrat du plasma contient 16 mg. de magnésium par litre ; ce qui pour 24 heures et 180 litres de filtrat glomérulaire, donne 2,90 g de magnésium filtrés par le glomérule. Or, on ne retrouve que 100 mg. dans les urines ; près de 97 % sont donc réabsorbés.

La possibilité d'une excrétion tubulaire du magnésium a été évoquée par Bieter qui retrouve ce cation dans l'urine du rein aglomérulaire de poisson (29). Hirschfelder, peu de temps après, constate qu'à la suite de l'intoxication rénale par le chlorure de mercure, l'excrétion urinaire du magnésium s'effondre en même temps que celle de la Phénol-Sulfone-phtaléine, alors que la sécrétion glomérulaire est peu modifiée (202). Ce parallélisme entre l'élimination rénale du magnésium et celle de la P.S.P. incite l'auteur à évoquer la probabilité d'une excrétion tubulaire du cation. Néanmoins la preuve formelle de cette excrétion manque ; on n'a jamais pu observer une clearance du magnésium supérieure à celle de l'inuline. Heller et ses coll. ont étudié cette clearance au cours de perfusion continue de sulfate de magnésie chez de jeunes hommes sains (193). Avant la perfusion, la clearance du magnésium endogène est de 5,37 cc/min., ce qui donne un rapport

$$\frac{\text{clearance magnésium}}{\text{clearance inuline}} = 0,043$$
 et permet d'évaluer la réabsorption tubulaire du cation à 95,7 %. En cours et après injection de $\text{SO}_4 \text{ Mg}$ les auteurs obtiennent une clearance moyenne du magnésium de 26,3 cc/min. ce qui amène le rapport
$$\frac{\text{clearance magnésium}}{\text{clearance inuline}} \text{ à } 0,226$$
 et la réabsorption tubulaire

à 77,4 %. Certes l'évaluation de la clearance exacte du magnésium se heurte à la difficulté de déterminer avec rigueur le rapport exact entre les deux fractions du cation, ultrafiltrable et liée aux protéines. Mais, même si on évalue la fraction ultrafiltrable à 65 % du total, chiffre le plus bas qui ait été donné, le taux d'excrétion du magnésium reste bien inférieur au taux de filtration glomérulaire. Et on ne peut tenter d'élever cette excrétion chez l'homme en augmentant la dose de magnésium injecté, sous peine de voir la magnésémie atteindre un taux toxique.

Elkinton (119) a repris ces expériences chez le chien, en utilisant des doses très élevées de sulfate de magnésie. Il a trouvé que le rapport magnésium excrété

$$\frac{\text{magnésium excrété}}{\text{magnésium filtré}}$$
 était légèrement supérieur à l'unité. Ce résultat, quoique suggestif, est nettement insuffisant pour affirmer la sécrétion tubulaire du magnésium.

Cependant Barker et coll. (15) ont apporté un ingénieux argument en

faveur de l'existence d'une sécrétion tubulaire du magnésium. Ils constatent que l'injection intra-veineuse de lactate de sodium augmente l'excrétion du magnésium et que cette augmentation est partiellement prévenue par l'injection de certaines substances, telles l'acide para-amino-hippurique, qui par un jeu de compétition diminuent l'activité tubulaire. Il existe pour expliquer l'action du lactate, deux hypothèses possibles, l'existence d'une diminution de la réabsorption ou celle d'une augmentation de la sécrétion du magnésium. Or, il est évident que l'action inhibitrice du P.A.H. ne peut s'appliquer qu'à ce dernier mécanisme ; ce qui permet de supposer son existence. Ainsi ces notions amènent les auteurs à imaginer l'excrétion du magnésium sur la base de trois composantes : filtration, réabsorption et sécrétion.

ROLE DES DIURÉTIQUES

SUR L'ÉLIMINATION URINAIRE DU MAGNÉSIUM.

Les composés mercuriels augmentent l'excrétion urinaire du magnésium. Cet effet est modéré tant que l'élimination sodique reste importante mais il s'accroît si des injections répétées de diurétiques ont entouré une forte déplétion sodique. Ces phénomènes ont été observés chez de grands cardiaques (271).

Le chlorure d'ammonium augmente la magnésurie (376). Pour certains, l'apport acide dû au CLNH_4 déplace le magnésium lié aux protéines. Le cation ainsi libéré et diffusible est filtré par le glomérule. Cependant une étude récente montre que l'acetazolamide fait baisser l'élimination urinaire du magnésium (219 bis). Or l'acidité plasmatique augmente. Il semble donc que les variations de l'excrétion urinaire du magnésium soient tout au moins dans ce cas, dues à des modifications de la réabsorption tubulaire du cation plutôt qu'à des changements de son taux de filtration.

II. — ROLE DES GLANDES ENDOCRINES DANS LE MÉTABOLISME DU MAGNÉSIUM

A) LES PARATHYROIDES.

Parmi toutes les glandes endocrines, les parathyroïdes sont celles qui semblent avoir le plus de rapports avec le métabolisme du magnésium. Nous exposerons successivement les différents arguments qui plaident en faveur de cette hypothèse.

1) Effets de l'injection de Parathormone sur le métabolisme du magnésium.

Greenberg et Mc Key (156) d'une part, Scholtz (342) de l'autre, trouvent chez le chien une augmentation légère de la magnésémie qui survient 2 à 4 heures après l'injection de parathormone mais qui disparaît bien avant que la calcémie ait atteint sa valeur maximum.

Cantarow et ses coll. (69) au contraire, constatent 2 à 6 heures après injection de parathormone au chien, une chute légère de la magnésémie qui revient à la normale en 3 à 8 heures. Ils trouvent en outre que le taux de magnésium s'élève dans un liquide isotonique injecté préalablement dans la cavité péritonéale. Ce qui suggère que l'hormone parathyroïdienne augmente la diffusibilité du magnésium.

Bulger et Gausmann (62) ne relèvent aucun changement de la magnésémie après injection de parathormone. Watchorn et Mc Cance (403) au contraire observent une chute discrète du taux sérique du magnésium chez un homme qui avait reçu de la parathormone pour une intoxication au plomb.

Coppo et Frugoni (82) constatent que la teneur totale en magnésium du corps du rat blanc diminue après injection de parathormone tandis que la teneur en calcium augmente.

Enfin Tibbets et Aub (377) chez l'homme et Logan (251) chez le rat mettent en évidence une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium après injection d'extrait parathyroïdien.

Récemment Woods a étudié l'effet de l'injection de parathormone sur le taux de magnésium du plasma, des globules rouges, du muscle et de l'os du rat (421). Deux à quatre heures après une injection unique de parathormone, il constate une augmentation légère du magnésium du plasma et des hématies. Durant ce temps la calcémie reste normale. Si au lieu d'une injection unique, on pratique des injections quotidiennes à une série de rats que l'on sacrifie du 2^e au 13^e jour pour permettre les contrôles chimiques, on n'observe aucune variation ni du magnésium plasmatique, ni du magnésium total tandis que la calcémie augmente progressivement. D'autre part, quelle que soit la technique d'injection et la date du sacrifice de l'animal, on ne retrouve aucune modification du magnésium musculaire ni du magnésium osseux.

2) *Etude du métabolisme du magnésium chez les hyperparathyroïdiens.*

Bulger et Gausmann puis Tibbets et Aub ont étudié l'élimination du magnésium chez les hyperparathyroïdiens. Mais alors que les premiers trouvent une augmentation de l'excrétion du cation d'ailleurs corrigée par la parathyroïdectomie, les seconds ne constatent aucune modification de cette élimination et même à deux reprises trouvent un bilan positif du magnésium. Ils pensent que ce stockage qui est plus important que chez le sujet normal est la conséquence d'une substitution possible du magnésium au calcium dans l'os. Après parathyroïdectomie, les deux groupes d'auteurs retrouvent une diminution temporaire de l'élimination fécale et surtout urinaire du magnésium. Dans tous les cas, avant et après intervention, le magnésium plasmatique était normal.

Plusieurs observations cliniques récentes viennent renforcer la notion d'une perte de magnésium au cours de l'hyperparathyroïdie. Harmon (168) rapporte un cas d'adénome parathyroïdien chez l'enfant avec un taux de magnésium plasmatique effondré à 0,2 m Eq/litre tandis que la calcémie atteignait 9 mEq/litre. Le tableau clinique comportait des convulsions, du tremblement

et des troubles de la conscience accompagnés d'un sévère état de dénutrition. Les phénomènes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire furent très améliorés par l'injection de sulfate de magnésie. La parathyroïdectomie entraîna la chute de la calcémie et une relative augmentation de la magnésémie qui reste néanmoins très en dessous du taux normal.

Agna et Goldsmith (3) rapportent 3 cas d'adénome parathyroïdien, tous accompagnés d'une hypomagnésémie. Le tableau clinique de l'un d'eux comportait des convulsions qui, non améliorées par les injections de calcium, furent calmées par le sulfate de magnésium. Après la parathyroïdectomie, la magnésémie revint à la normale dans deux cas, s'éleva notablement pour rester néanmoins un peu basse, dans le troisième.

Barnes et coll. enfin, dans un cas d'adénome parathyroïdien observent une magnésémie basse et une importante perte urinaire de magnésium. Après ablation de la tumeur, le taux plasmatique du magnésium remonte tandis que son excrétion urinaire diminue (16).

3) *Effets de la Parathyroïdectomie sur le métabolisme du magnésium.*

La plupart des auteurs précédemment cités trouvent, après parathyroïdectomie pour adénome, une diminution de l'excrétion du magnésium. Greenwald et Gross (160) en revanche qui ont étudié le bilan du magnésium chez le chien parathyroïdectomisé n'observent aucune modification notable de son excrétion.

Woods a repris cette étude chez le rat (421). Il pratique une parathyroïdectomie sur deux lots d'animaux, l'un nourri pendant la période préopératoire avec un régime contenant du calcium, l'autre avec un régime sans calcium. Chez les animaux de ce dernier groupe, des convulsions apparaissent dès la 12^e heure après la parathyroïdectomie et 60 % des animaux meurent dans les premières 24 heures. Un seul animal survit 36 heures. Le taux plasmatique du magnésium descend légèrement 2 heures après parathyroïdectomie et demeure à ce niveau pendant les 24, 36 heures de l'expérience, cependant que la calcémie baisse nettement, sans proportionnalité avec la chute du magnésium si ce n'est une diminution progressive du rapport Ca/Mg. Dans le groupe qui a reçu du calcium avant l'intervention et dont la survie est beaucoup plus longue, la chute du magnésium plasmatique est nette dans les 12 heures qui suivent la parathyroïdectomie ; elle s'atténue mais persiste ensuite 3 à 5 jours. La calcémie de son côté baisse progressivement, mais dans les 12 premières heures, sa chute est moindre que celle du magnésium, en sorte que le rapport Ca/Mg est supérieur à celui qu'on trouve chez l'animal témoin. Ce rapport va ensuite descendre avec le taux de calcium plasmatique. Par ailleurs le taux du magnésium globulaire évolue parallèlement à celui du magnésium plasmatique dans les deux lots d'animaux. Quant aux magnésiums musculaire et osseux, leur taux ne se modifie pas. L'excrétion urinaire du magnésium suivie jusqu'au 12^e jour après parathyroïdectomie reste la même que chez les animaux témoins. Ainsi donc, on ne trouve aucun changement tissulaire non plus qu'aucune modification de l'excrétion qui pourraient expliquer la chute temporaire du magnésium sanguin. En fait, vu la faible quantité de départ

et le caractère modeste des variations de la magnésémie, on comprend que ces modifications ne soient pas perçues dans les autres secteurs de l'organisme.

En résumé, les discordances des résultats expérimentaux font qu'il est difficile de donner un tableau d'ensemble des effets de la parathyroïde sur le métabolisme du magnésium. Cependant les travaux récents de Woods méritent nous semble-t-il d'être soulignés. Rappelons qu'il obtient par injection de parathormone au rat une élévation discrète et transitoire mais constante de la magnésémie tandis que le muscle et l'os ne subissent aucune modification appréciable de leur teneur en magnésium. A l'inverse, après parathyroïdectomie il observe une chute du taux du magnésium plasmatique et globulaire, sans modification là non plus du magnésium osseux et musculaire.

Il existe une apparente contradiction entre les constatations expérimentales et les observations cliniques récentes concernant, rappelons le, 5 cas d'adénomes parathyroïdiens avec hypomagnésémie très importante que la parathyroïdectomie a corrigé complètement chez trois malades, partiellement chez les deux autres.

En fait les deux groupes de phénomènes se situent sur deux plans différents ; d'une part une expérimentation aiguë de courte durée, ne pouvant entraîner de gros bouleversements biologiques, d'autre part une affection glandulaire comportant une certaine durée d'évolution pendant laquelle elle a entraîné une grosse destruction osseuse et par là une fuite de magnésium.

Quoiqu'il en soit, les relations déjà exposées qui lient le taux de calcium et de magnésium dans le sang ne semblent pas conditionner les variations de la magnésémie sous l'action de la parathormone ou en son absence. Sans rendre caduques ces relations il est possible que l'action de la parathormone sur le rein et le squelette influence le métabolisme du magnésium de façon plus ou moins directe et que suivant les conditions expérimentales ou cliniques, l'un des trois facteurs, excrétion rénale, destruction osseuse, équilibre magnésio-calcique, prédomine.

*
**

B) LA THYROÏDE.

Les rapports entre le métabolisme du magnésium et le fonctionnement thyroïdien ont été peu étudiés.

Quelques dosages de magnésium plasmatique dans l'hyperthyroïdie ont montré des chiffres normaux (19, 41, 403). Soffer et ses collab. (357, 358, 359) à qui appartient le premier travail important sur le sujet, confirment cette stabilité de la magnésémie chez les hyperthyroïdiens, mais découvrent des modifications du rapport existant entre les différentes fractions du cation. Il apparaît, en effet, une diminution du magnésium ultrafiltrable au profit du magnésium lié. Les chiffres normaux sont rétablis par le traitement iodé ou la thyroïdectomie subtotal. Inversement dans le myxoédème et chez les chiens thyroïdectomisés, le magnésium ultrafiltrable s'élève souvent jusqu'à 100 %. L'administration d'extrait thyroïdiens tend à ramener le rapport à la normale.

Dines et Laviets ont rapporté des résultats identiques dans l'hyper et l'hypothyroïdie (109). En revanche Silverman et Gardner (346), Cope et Wolff (80) nient l'existence de ces modifications.

Tibbetts et Aub qui avaient étudié l'élimination fécale et urinaire du magnésium dans le goitre exophtalmique l'ont trouvée tout à fait normale, semblable à celle du témoin (378). Selon ces auteurs, l'administration d'extraits thyroïdiens qui augmente la calciurie est sans effet sur l'excrétion du magnésium.

Mais récemment Tapley (373), étudiant les mouvements du magnésium chez les myxœdémateux traités par la triiodothyronine, observe que la balance du cation initialement positive, devient franchement négative en cours de traitement, entraînant une déperdition importante de magnésium. Cependant à aucun moment la magnésémie ne fut modifiée de façon frappante.

Nous étudierons plus loin (III^e Partie, Chapitre VI) l'interprétation qui peut être faite des rapports entre le magnésium et l'hormone thyroïdienne.

*
**

C) GLANDES GÉNITALES.

Watchorn signale des variations du magnésium sérique correspondant à des irrégularités menstruelles (402). En fait on a surtout étudié l'influence de la grossesse sur la magnésémie. Zaharesco et ses coll. (424) trouvent que le magnésium plasmatique augmente progressivement pendant cette période avec un maximum au 6^e, 7^e mois et un retour à une valeur subnormale lors du terme. Cette augmentation serait pour Haury (180) en rapport avec l'élévation des phosphatases pour l'activité desquelles l'ion Mg est indispensable.

Cependant pour la plupart des auteurs (162, 403, 419), la magnésémie est basse durant la grossesse et le demeure durant le trois premiers mois de la lactation ; ces modifications seraient parallèles à celles du calcium et s'accompagneraient d'une élévation de la fraction ultrafiltrable des deux cations. La baisse du magnésium total de la mère s'expliquerait par son passage chez le fœtus ou dans le lait.

Les avis divergent sur la valeur du taux de magnésium plasmatique du nouveau-né : plus élevé que celui de la mère pour les uns (425), sensiblement égal pour d'autres (42).

Chez l'animal, Dessauer et collab. (106) rapportent une très nette augmentation du magnésium plasmatique de la femelle de serpent vivipare en période d'ovulation et de fécondation.

Godden et ses coll. signalent une augmentation du magnésium sérique au moment de l'accouchement chez la vache tandis que la magnésémie du veau reste plus basse que celle de sa mère à la naissance. Mais cet écart est comblé au bout de 3 semaines (149). De semblables variations se retrouveraient pour le calcium. Vignes et Poté trouvent que le corps de la souris enceinte est plus riche en magnésium que celui de la souris non gravide et

ceci d'autant plus que la grossesse s'avance (394). Enfin, Dell'Acqua rapporte que les injections d'urine prolanurique chez le chien, le chat et le lapin entraînent une augmentation du magnésium sérique (1).

*
**

D) ANTÉHYPOPHYSE ET CORTICO-SURRÉNALE.

On sait peu de chose sur les rapports entre le métabolisme du magnésium et les glandes pituitaire et cortico-surrénale. Des injections d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse n'ont pas modifié la magnésémie chez l'homme (180), en revanche elles ont été suivies d'une augmentation du taux de magnésium sérique chez le chat, le chien et le lapin (1). A l'inverse il a été observé une chute de la magnésémie après destruction par les rayons X de l'hypophyse de lapin (112).

Blumgarten et Rohdenburg ont trouvé un taux de magnésium plasmatique normal dans tous les cas de dysfonctionnement pituitaire qu'ils ont étudiés (41). Tibbetts et Aub n'ont pas constaté de modifications de l'excrétion urinaire du magnésium dans deux observations d'adénome basophile de l'hypophyse où, il existait cependant de grosses perturbations de l'élimination calcique (378). Von Nida, en revanche, dans la même affection trouve une augmentation nette de la magnésémie qui revient à un taux normal après ablation de la tumeur (313).

Les rapports entre l'activité du cortex surrénal et le métabolisme du magnésium ne sont guère connus. Becher et Hamann (19), Tibbetts et Aub (378) n'ont pas retrouvé d'anomalie notable du magnésium sanguin, ni urinaire dans la maladie d'Addison. Cependant deux études récentes (184, 199), tendent à montrer que l'excrétion du magnésium diminue, à l'inverse de celle du potassium, sous l'effet d'injection d'A.C.T.H. et de cortisone. Mais, l'existence d'observations contemporaines des études précédentes et comportant une chute de l'excrétion urinaire du magnésium chez des insuffisants surrénaux rend encore difficile l'interprétation de ces résultats.

Enfin, une remarquable observation de Mader et Iseri rapportant un cas de tumeur surrénalienne avec hypersécrétion d'aldostérone et dont le syndrome biologique comportait une alcalose, une hypokaliémie et une hypomagnésémie, remet une fois encore en question le problème des rapports du métabolisme du magnésium avec la cortico-surrénale (266).

*
**

E) PANCRÉAS ENDOCRINE.

Plusieurs travaux cliniques et expérimentaux ont été consacrés à la recherche de variations de la magnésémie sous l'effet de l'injection d'insuline. Leurs résultats ne sont pas absolument concordants.

Une étude récente a tenté de montrer qu'au cours de l'hypoglycémie insulinique chez l'homme normal ou diabétique et chez le lapin, il existe

en même temps qu'une chute importante de la kaliémie une élévation de même ordre de la magnésémie ; ces phénomènes durent quelques heures (388, 389).

En revanche le dosage de la magnésémie des psychopathes traités par les chocs insuliniques, ne montre aucune modification (150, 165).

A la suite de Canivet (66), nous avons repris cette étude chez les diabétiques en dehors de l'acidose en dosant le magnésium sanguin avant l'institution du traitement, puis après des périodes plus ou moins longues d'insulinothérapie. A aucun moment nous n'avons observé de modification notable du taux du cation (voir résultat dans 4 Partie, chap. diabète).

D'autre part nous avons étudié l'effet des injections d'insuline sur la magnésémie du lapin, en faisant varier les conditions expérimentales : en corrigeant par des injections de glucose l'hypoglycémie insulinique, en variant la dose d'insuline, en la répétant au besoin. Nous avons observé dans 9 cas sur 13 une chute de la magnésémie (respectivement de 22 %, 21 %, 20 %, 17 %, 8 %, 9 %, 14 %, 25 %, 36 %, du taux initial). Dans l'ensemble pour les treize expériences la baisse moyenne est de 13,6 %. Elle est beaucoup moins marquée que celle de la kaliémie appréciée simultanément et il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de leur chute respective.

Si on exclut les résultats trop isolés pour qu'on puisse en tenter l'intégration dans une interprétation d'ensemble, on peut résumer les constatations de la façon suivante :

— absence de modification du taux du magnésium plasmatique au cours du choc insulinique chez l'homme et au cours du traitement du diabète par l'insuline,

— chute plus ou moins franche de la magnésémie lors de l'injection d'insuline et de glucose chez le lapin. On peut expliquer cette hypomagnésémie post insulinique par la fuite du magnésium vers les cellules où il est indispensable pour l'utilisation du glucose (cf. 3^e Partie — Interprétation de l'action du magnésium).

**

III. — MAGNESIUM ET EQUILIBRE ACIDE-BASE

On a peu étudié le retentissement des variations de l'équilibre acide-base sur les mouvements du magnésium dans l'organisme. Cotlove (85) trouve une discrète augmentation de la concentration du magnésium intra-musculaire chez des animaux en acidose. Wolff et coll. (418) constatent une faible augmentation du magnésium sérique chez l'animal soumis à des ingestions de bicarbonate de soude. Prasad et coll. n'observent pas de modification significative du magnésium plasmatique total dans l'acidose et l'alcalose respiratoires (326).

Nous avons entrepris l'étude de ce problème mais le faible nombre de

nos déterminations ne permet pas encore de conclusion définitive. D'après des résultats fragmentaires il semble que le magnésium plasmatique se modifie peu au cours des variations expérimentales de l'équilibre acide-base, tout au plus peut-on noter une discrète et inconstante élévation dans les acidoses gazeuse et métabolique et une baisse de même ordre dans les alcaloses.

IV. — RAPPORTS ENTRE LE TAUX DU MAGNESIUM PLASMATIQUE ET LES MODIFICATIONS DE LA CALCÉMIE ET DE LA KALIÉMIE

Il existe peu d'études des variations de la magnésémie lors des modifications du taux sanguin des autres cations. De même que le calcium, le magnésium plasmatique est en partie diffusible, en partie lié aux protéines et on a envisagé la possibilité d'une compétition entre les deux cations à l'égard des protéines (voir page 21). Elle se traduirait par des variations inverses de leur taux sanguin. Plusieurs expériences plaident en faveur du retentissement de la surcharge calcique sur le métabolisme du magnésium. Dès 1909 Mendel et Benedict avaient observé que l'injection d'importantes quantités de calcium augmentait l'excrétion du magnésium, créant à la longue une déficience magnésienne (288). Colby et Frye en associant surcharge calcique et carence en magnésium, provoquent une aggravation des signes de déficience magnésienne et une chute de la magnésémie (76). L'injection de sels alcalins de calcium (gluconate, levulate ou lactate) à des doses augmentant de 23 % la calcémie, fait tomber la magnésémie de 37 % (52). Eliel et coll. en étudiant la balance du magnésium chez l'homme normal, sous l'influence d'injections intra-veineuses de calcium, observent une chute de la magnésémie et de la magnésurie ils en déduisent le passage du magnésium dans les cellules (118).

D'autres études ont porté sur le comportement du magnésium plasmatique au cours des hypocalcémies. Dans l'intoxication par l'acide oxalique où la chute de la calcémie est considérable, on observe une augmentation du taux de magnésium plasmatique (220).

En revanche dans les hypocalcémies provoquées par des ingestions massives de phosphates, le magnésium plasmatique baisse simultanément (339).

Nous avons étudié chez le chien et le lapin le devenir de la magnésémie sous l'influence, d'une part, de l'oxalate de sodium, d'autre part du chlorure de calcium. Le magnésium plasmatique a régulièrement augmenté dans l'hypocalcémie oxalique, et baissé dans l'hypercalcémie provoquée par l'injection de chlorure de calcium (à paraître).

Les rapports entre le magnésium et les modifications de la potassémie sont encore mal connus. Tout au plus peut-on rappeler l'aggravation des signes de carence magnésienne à la suite d'un apport potassique (76) et l'évolution parallèle du magnésium et du potassium plasmatique au cours de l'injection d'insuline chez l'animal.

TROISIEME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DES EFFETS DE L'HYPERMAGNÉSÉMIE
ET DE L'HYPOMAGNÉSÉMIE

CHAPITRE I

HISTORIQUE ET NOTIONS GÉNÉRALES

L'étude physiologique du magnésium est dominée par son action dépressive sur les systèmes nerveux et musculaire.

Cette propriété a été mise en évidence, en 1869, par Jolyet et Cahours (223) qui après injection de sel de magnésium à l'animal constatent une paralysie des mouvements volontaires et des réflexes, avec perte de l'excitabilité des nerfs moteurs mais conservation de l'excitabilité musculaire.

Dans les années suivantes Jolyet, Laffont et Laffargue consacrent une série de travaux à l'action des sels de magnésium sur la circulation (222, 237, 238). Ils décrivent la chute tensionnelle, la bradycardie et l'arrêt cardiaque ainsi que l'arrêt respiratoire et signalent l'antériorité de ce dernier par rapport à la syncope cardiaque. En 1882, Hay obtient une anesthésie générale de ses animaux et parle de « narcose magnésienne » (183). En 1905, Meltzer et Auer décrivent l'ensemble des phénomènes qui définissent cette narcose magnésienne (282). Après injection de doses convenables de sels magnésiens, on observe d'abord des troubles de la marche et de l'équilibre, puis tous les mouvements spontanés disparaissent, les muscles se relâchent complètement, les réflexes sont abolis et la sensibilité s'efface.

L'arrêt respiratoire est toujours à redouter dès que la magnésémie est supérieure à 15 mEq/l (180 mg/l).

En 1915, Peck et Meltzer constatent que le sulfate de magnésie injecté par voie intra-veineuse chez un patient, entraîne une réduction de la sensibilité douloureuse, et pour des concentrations légèrement plus élevées amène une inconscience complète permettant des interventions chirurgicales (318).

D'emblée se pose le problème du siège d'action centrale ou périphérique de l'ion Mg^{++} . Matthews et Brook en 1910 dans une expérience de circulation croisée, trouvent que le centre respiratoire reste encore actif à des concentrations de magnésium suffisantes pour produire une paralysie complète des muscles squelettiques (276).

Cependant en 1939, Bryant et coll. concluent que l'action du Magnésium est primitivement centrale. Ils comparent l'activité réflexe et sa réponse motrice à la stimulation du nerf moteur durant l'anesthésie magnésienne et trouvent que les réflexes spinaux sont abolis alors que la transmission neuromusculaire n'est pas troublée (58).

Mais Hoff et ses coll. au cours de leur expérimentation sur des chats décérébrés montrent que le magnésium affecte la conduction neuro-musculaire beaucoup plus que le système nerveux central, bien que leurs procédés expérimentaux ne puissent éliminer la possibilité d'une action sur ce dernier (210).

Ils précisent que la réponse motrice à la stimulation électrique est en rapport avec la concentration du magnésium sérique. Si cette dernière est très élevée, il faut une stimulation électrique de haute fréquence pour obtenir une réponse. Les différents réflexes disparaissent en fonction de l'importance de cette concentration : les réflexes tendineux sont abolis pour une magnésémie de 5 m Molécules/l, la respiration pour 8 à 10 m M, le réflexe cornéen pour 15 m M. L'ordre de disparition des réflexes est en rapport avec la fréquence de la décharge électrique spontanée caractéristique de l'élément moteur de l'arc réflexe envisagé. Les réflexes avec décharge à lente fréquence disparaissent les premiers. Cependant, après stipulation tétanique du nerf afférent, on peut observer une réapparition des réflexes. L. Engbaeck qui reprend ces expériences en utilisant des excitations de très haute fréquence, confirme que l'action du Mg^{++} est primitivement périphérique (121).

En bref, deux données générales se dégagent des principaux travaux consacrés aux propriétés physiologiques du magnésium. D'une part son action sur les systèmes nerveux et musculaire est surtout périphérique, d'autre part son pouvoir dépressif ne peut être obtenu que par des doses élevées ; en un mot, son action est plus pharmacologique que physiologique.

Le tableau IV, tiré des travaux expérimentaux de Smith et coll. (353), donne les principales conséquences d'une injection de magnésium, en fonction de la concentration sérique (en mEq/l) obtenue.

TABLEAU IV

Chaleur, sueur, rougeur	2 à 5 mEq
Chute initiale transitoire de T.A.	»
Bradycardie	»
Chute progressive de T.A.	5 mEq et +
Début des troubles cardiaques (bloc A.V.) ..	10 mEq et +
Disparition réflexes tendineux	»
Arrêt respiratoire	15 mEq et +
Disparition réflexe cornéen	30 mEq et +
Arrêt cardiaque	»

Nous exposerons dans les chapitres suivants les différents travaux ayant trait à l'action du magnésium sur les systèmes nerveux et musculaires.

Une grande partie de ces études comporte des expériences de surcharge en magnésium chez l'animal in vivo. Il nous a donc paru nécessaire d'étudier dans un premier chapitre comment se répartit ce magnésium exogène dans les espaces intra et extra-cellulaire.

D'autre part on a vu que le calcium et le magnésium peuvent varier de façon inverse, en raison de leurs rapports à l'égard des protéines du plasma. Or certains ont attribué aux modifications de la calcémie ainsi qu'à celles de la kaliémie les perturbations observées après injections de magnésium. Aussi nous a-t-il paru utile d'étudier expérimentalement les variations du calcium et du potassium sanguin sous l'influence des sels de magnésium.

Après l'exposé de ces notions et de nos résultats on envisagera de façon analytique l'action du cation sur les différents éléments de l'appareil neuro-musculaire, puis sur les appareils spécialisés : respiratoire et cardio-vasculaire.

CHAPITRE II

RÉPARTITION DU MAGNÉSIUM INJECTÉ ET INFLUENCE SUR LA CALCÉMIE ET LA KALIÉMIE DE LA SURCHARGE EN MAGNÉSIUM

A. — RÉPARTITION DU MAGNÉSIUM INJECTÉ.

L'étude du devenir de l'ion Mg^{++} après injection intra-veineuse au chien de SO_4Mg isotonique montre qu'il se distribue immédiatement dans environ le même volume de liquide que l'ion sulfate (354). Ce volume qui représente 20 à 25 % du poids du corps correspond aux liquides extra-cellulaires, de sorte que le magnésium se comporte quant à sa distribution immédiate comme le sodium. Il va ensuite être partiellement excrété dans les urines tandis que sa plus grande partie quitte les espaces extra-cellulaires pour gagner les cellules. On a utilisé le magnésium 28 dont la durée de vie moyenne est de 21,30 heures pour étudier la répartition de l'ion après injection intra-péritonéale chez le rat (267). Au bout de 12 heures, les résultats sont les suivants, donnés en pourcentage de la dose injectée (tableau V).

TABLEAU V

Foie	5 à 5,7 %
Rein	1,1 à 1,5 %
Intestin grêle	2,5 à 3,5 %
Gros intestin	0,7 à 1,1 %
Testicule	0,3 à 0,4 %
Tissus restants	53,7 à 78 %
Fèces	0,1 à 0,5 %
Urines	4,5 à 12,1 %

Glicksman et coll. (148) ont repris cette étude chez l'homme et chez le chien. Ils trouvent aussi qu'au bout de 24 heures l'espace de distribution du magnésium 28 est supérieur à l'espace extra-cellulaire. Cependant, d'après leurs résultats, le magnésium radio-actif n'est susceptible de s'échanger qu'avec une faible fraction du magnésium total de l'organisme et par conséquent la plus grande partie de celui-ci paraît être à l'écart des échanges métaboliques rapides.

In vitro, la pénétration du magnésium dans la cellule apparaît difficile. Fenn et Haege ont étudié l'équilibre du magnésium entre le muscle et les espaces extracellulaires, en plaçant des muscles isolés de grenouille dans des solutions de Ringer à concentrations variables en magnésium (132). Avec

des solutions de 1 à 4 millimolécules de magnésium par litre, concentration peu supérieure à celle du plasma, le muscle est imperméable au magnésium qui pénètre seulement dans les espaces extra-cellulaires. Quand la teneur en magnésium est supérieure à 4 millimolécules/litre, la perméabilité augmente et le cation passe contre un gradient de concentration puisque le taux de magnésium dans le muscle comme dans les autres cellules est très supérieur à ce chiffre.

B. — INFLUENCE DE LA SURCHARGE EN MAGNÉSIUM SUR LA CALCÉMIE ET LA KALIÉMIE.

Plusieurs auteurs étudiant les effets des injections de sels de magnésium sur les taux du calcium et du potassium plasmatique ont observé d'importantes modifications de ceux-ci. Certains même ont rendu ces modifications responsables des effets pharmacodynamiques attribués jusqu'alors à l'action directe du magnésium.

Calcium plasmatique et injection de sels de magnésium.

Brookfield (52) obtient une chute de la calcémie chez le lapin en lui injectant du lactate ou du sulfate de magnésium.

Haury et Cantarow (181) ont fait les mêmes constatations en injectant du sulfate de magnésie au chien. La chute de la calcémie a été encore plus nette que dans les expériences précédentes et s'est accompagnée de tétanie. Des résultats analogues ont été obtenus après injection de chlorure de magnésium.

Potassium plasmatique et injection de sels de magnésium.

Smith (350, 351) après injection au chien de dose importante de sulfate de magnésie constate une chute du potassium plasmatique allant jusqu'à 64 % du taux normal. Comme les troubles respiratoires et paralytiques associés étaient identiques à ceux qu'on observe dans l'hypokaliémie, l'auteur pense que les manifestations respiratoires et musculaires de l'hypermagnésémie sont en réalité dues à cette chute du potassium. Il est en outre remarquable de constater que contrairement à Brookfield, Smith n'observe pas de chute de la calcémie dans ses expériences, pourtant voisines.

Soucieux d'éliminer les causes d'erreur dans l'interprétation de nos résultats électrocardiographiques après surcharge en chlorure de magnésium chez l'animal, nous avons dosé en même temps que le magnésium, le calcium et le potassium plasmatiques. Les variations de la calcémie sont négligeables ; elles restent dans les limites de précision du laboratoire, ne dépassant pas 10 mg/l quelle que soit l'espèce animale et la voie d'introduction du magnésium. Il existe en revanche des modifications de la kaliémie mais elles restent inconstantes et discrètes, la variation la plus fréquente étant une baisse qui ne dépasse pas en règle 30 mg/l. Ces chiffres permettent de considérer comme nulle l'interférence de troubles électrolytiques autres que l'hypermagnésémie, sur les modifications électrocardiographiques observées.

Le remplacement du chlorure par le sulfate de magnésie ne provoque pas plus de modification du calcium plasmatique ; en revanche, la kaliémie baisse, dans des proportions cependant moindres que celles rapportées par Smith (tableau VI).

TABLEAU VI

Animal	Dose et voie d'administration	Temps	Dans le plasma en mg °/oo		
			Mg	Ca	K
Chien 6	170 cc SO ⁴ Mg 30 % I.V. lente	0	17,2	102	308
		50'	116	101	306
		2 h 05'	77	103	306
Chien 11	80 cc SO ⁴ Mg 30 % I.P.	0	16,7	85	—
		1 h 40'	51,8	85	—
		2 h 40'	79,5	86	—
Chien 13	170 cc SO ⁴ Mg 30 % I.V. en 35'	0	21,5	104	258
		40'	287	109	167
		2 h 05'	136	104	170
Chien 18	180 cc SO ⁴ Mg 30 % I.V. en 30'	0	19	105	298
		35'	188	106	274
		1 h 35'	111	105	240
Chien 23	40 cc SO ⁴ Mg 66 % I.V. en 10'	0	22	114	256
		13'	188	108	241
		1 h 33'	174	114	194
Chien 26	200 cc SO ⁴ Mg 66 % I.V. en 2 h	0	22	108	200
		2 h	182	97	161
Chien 27	344 cc SO ⁴ Mg 66 % I.V. lente	0	18	105	220
		2 h 15'	216	103	
		2 h 47'	216	102	202
		3 h 24'	228	105	180
Chien 28	50 cc SO ⁴ Mg 25 % I.M.	0	19	106	191
		35'	124	107	180
		1 h 35'	152	110	168
		2 h 35'	158	110	170
Chien 30	50 cc SO ⁴ Mg 25 %	3 h 20'	160	108	170
		0	19	103	211
		1 h	113	103	182
		2 h 40'	200	109	190
		3 h 40'	213	109	200

I.V. = intra-veineuse. I.P. = intra-péritoniale. I.M. = intra-musculaire

La chute de la calcémie observée par certains auteurs est expliquée en partie par l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium sous l'influence de l'injection de sel de magnésium (288, 420). Il y aurait accroissement de la fraction plasmatique diffusible du calcium qui est alors filtré par le glomérule rénal. Mais cette élimination nécessite un certain délai ; la durée de nos expériences est peut-être trop courte pour qu'une hypocalcémie soit observée.

Un autre facteur d'hypocalcémie est l'acidose. Certes après injection de sulfate de magnésium on constate une baisse discrète du pH et de la réserve alcaline. Mais on peut imaginer que dans ces expériences de courte durée, l'accumulation d'ions SO_4 entraîne une chute des ions phosphates qui a pour corrolaire une augmentation du taux du calcium plasmatique susceptible de contre-balancer la tendance à l'hypocalcémie.

Quant à la chute de la kaliémie, aucune explication simple ne peut en rendre compte. L'acidose ne saurait jouer un rôle. Peut-être pour assurer l'équilibre ionique, y a-t-il une baisse du potassium lors de la surcharge magnésienne.

En conclusion

1°) Lors des surcharges rapides, l'ion magnésium reste en sa plus grande partie dans les espaces extracellulaires.

2°) Dans les conditions d'expérience où nous sommes placés, ni l'hypokaliémie, ni l'hypocalcémie ne sont susceptibles d'expliquer les modifications de l'électrocardiogramme observées.

CHAPITRE III

EFFETS DU MAGNÉSIUM SUR LE SYSTÈME NERVEUX ET LE MUSCLE

A. — LES CENTRES NERVEUX.

Les premiers, Peck et Meltzer ont signalé le pouvoir anesthésique du sulfate de magnésic (318). Libet et Gérard, en étudiant l'activité cérébrale électrique spontanée du bulbe olfactif du cerveau isolé de grenouille, observent le ralentissement de cette activité sous l'effet du magnésium (250). Bertrand et coll. (28) chez le lapin non anesthésié et Rubin et coll. chez le chat (337), font les mêmes constatations en étudiant l'électroencéphalogramme après injection intra-veineuse de sulfate de magnésic. Ce ralentissement de l'activité cérébrale qui survient immédiatement après l'injection est beaucoup plus faible que celui qu'on obtient avec des anesthésiques aliphatiques. Il cesse très rapidement puis réapparaît ensuite tandis que surviennent des modifications électroencéphalographiques semblables à celles qui sont produites par le calcium et le potassium. Mais, alors que ces derniers n'altèrent pas l'électroencéphalogramme avant que le cœur ne soit atteint, ici aucune modification cardiaque n'est encore observée quand surviennent les altérations encéphaliques.

Suivant Rubin les premières modifications électroencéphalographiques seraient secondaires à la chute de tension artérielle initiale. Cependant tant que le cœur n'est pas affecté par l'hypermagnésémie, la tension artérielle ne descend pas en dessous de 100 mm Hg (209), chute qui pour Beecher et ses coll. n'est pas capable de produire des modifications de l'E.E.G. (21). En un mot, l'interférence des effets cardiovasculaires rend difficile la démonstration de l'effet du magnésium sur l'activité cérébrale spontanée. En tout cas si elle existe, elle est faible par rapport à celle des anesthésiques aliphatiques.

En perfusant les ventricules cérébraux avec des solutions magnésiennes, plusieurs auteurs ont recherché une action possible du Magnésium sur les centres bulbaires. Ils ont observé une dépression de la tension artérielle, de la respiration, de la consommation en oxygène, de la fréquence cardiaque, de la motilité gastrique (22, 107, 247, 392).

B. — LA FIBRE NERVEUSE.

Les concentrations de magnésium nécessaires pour obtenir un blocage de la transmission dans les nerfs périphériques sont 10 à 20 fois plus élevées que celles qui sont suffisantes pour bloquer la transmission neuro-musculaire. A de tels taux il est impossible d'affirmer que le blocage soit dû à l'ion magné-

sium. En effet pour obtenir cette concentration il faut, soit remplacer tout le sodium du liquide de Ringer par du magnésium et la chute du sodium peut par elle-même provoquer le bloc, soit appliquer le magnésium en solution hypertonique qui altère la fibre nerveuse. A faible concentration le magnésium n'a qu'une action modérée sur le potentiel de membrane du nerf, consistant en une discrète et tardive dépolarisation. Aussi les fibres nerveuses peuvent encore conduire les influx sans anomalie décelable. L'excès de calcium exerce un effet semblable mais plus rapide et moins réversible.

Signalons enfin qu'un effet anesthésique local a été décrit (161, 412). L'action sur les nerfs sensitifs, cependant, est douteuse : son étude a été faite, comme pour le nerf moteur, avec des solutions dépourvues de sodium ou hypertoniques, justiciables donc des critiques déjà formulées ci-dessus.

C. — TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE ET MUSCLE.

L'effet pharmacodynamique essentiel du magnésium porte sur la transmission neuromusculaire qu'il bloque. Quand une préparation nerf-muscle est traitée par une solution contenant un sel de magnésium à une concentration allant de 20 à 50 millimolécules $\%$, le muscle devient inexcitable par stimulation du nerf alors que son excitation directe demeure possible. Si on excite directement un muscle d'animal anesthésié au magnésium, la contraction obtenue est de même amplitude que celle qu'on observe chez l'animal témoin tandis que l'excitation du nerf moteur ne permet plus d'obtenir de réponse musculaire (210).

Alors que la stimulation directe de la plaque terminale isolée de lézard n'est pas affectée par des concentrations de 80 millimolécules de magnésium, il suffit d'une concentration de 4 à 8 mM pour rendre sans effet l'excitation de son nerf afférent, en un mot pour bloquer la transmission neuromusculaire (121). On voit qu'à certains égards, le magnésium et le curare ont des effets identiques sur la jonction neuro-musculaire.

L'action du magnésium sur le muscle peut schématiquement se résumer en une diminution de l'excitabilité musculaire. Le magnésium élève le seuil d'excitation (105, 9) ; ce phénomène est annulé par le calcium.

L'injection intra-veineuse au chien d'un sel de magnésium accroît la lenteur des réponses tant du muscle normalement innervé que du muscle énérvé (255). Mais dans le premier cas l'action dépressive est anulée en quelques minutes tandis que le muscle énérvé ne récupère son excitabilité qu'au bout d'une demi-heure. En fait la comparaison est difficile car on sait que diverses substances ont un mode d'action différent sur le muscle énérvé et innervé, peut-être à cause d'inégalités de perméabilité. Le muscle énérvé est plus perméable au potassium que le muscle normal et la perméabilité de ce dernier au magnésium est très basse.

Sur le muscle lisse le magnésium a un effet dépresseur direct comme sur le muscle strié. On a signalé une action *broncho-dilatatrice* sur le poumon isolé de cobaye (175, 179). Sur l'*intestin isolé* le magnésium réduit la hauteur des contractions provoquées par l'acétylcholine, l'eserine, l'histamine, l'ergotoxine, le chlorure de baryum (285, 423). A concentration suffisante, le

magnésium interrompt ou empêche le rythme de contraction spontanée du muscle utérin mais augmente sa sensibilité à l'hormone post hypophysaire (136, 141, 216). Cette potentiation n'est pas égale à l'égard de deux fractions hormonales, vasopressine et ocytocine. Elle varie selon la concentration en magnésium, l'espèce animale, l'existence ou l'absence de gravidité. Schématiquement il semble qu'à faible concentration, le magnésium potentialise la vasopressine, alors qu'à plus hautes doses son action favorisante s'applique surtout à l'ocytocine. D'une étude récente sur les vaches non gravides, on a conclu que sous l'influence des sels de magnésium, seule la réponse du myomètre à la vasopressine était favorisée.

Enfin, une action directe du magnésium sur les fibres lisses des parois vasculaires est vraisemblable mais non encore absolument démontrée (122).

D. — SYSTÈME NERVEUX AUTONOME.

L'action pharmacologique du magnésium sur le système nerveux autonome a été étudiée par Hazard et coll. (185, 187), par Stanbury (360), par Hutter et Kostial (219).

L'effet le plus remarquable est l'action dépressive qu'exerce le magnésium sur les ganglions sympathiques et sur la sécrétion médulosurrénale. En revanche la surcharge en magnésium semble favoriser l'action muscarinique de l'acétylcholine.

Nous étudierons successivement l'action du magnésium sur les ganglions : cervical supérieur, stellaire et mésentérique, puis son influence sur les propriétés nicotiques et muscariniques de l'acétylcholine.

1° Pour apprécier l'action du magnésium sur le ganglion cervical supérieur, Stanbury observe l'effet de l'excitation des fibres pré et post-ganglionnaires sur la contraction de la membrane nyctitante du chat après injection d'un sel magnésien, sulfate ou plus souvent chlorure.

Cette injection entraîne le relâchement de la membrane contractée par la stimulation maximale du sympathique préganglionnaire. Le degré de relâchement est proportionnel au dosage. Il est net avec des doses de 10 à 25 mg de magnésium par kilog de poids.

Si la contraction de la membrane nyctitante est obtenue par une stimulation des fibres post-ganglionnaires, l'injection de sel magnésien amène encore un relâchement mais très partiel par rapport à celui observé lors de la stimulation des fibres pré-ganglionnaires ; il peut même manquer parfois.

Le potentiel d'action ganglionnaire extériorisé lors de la stimulation sympathique est annulé par le magnésium à la dose de 20 à 40 mg par kilog. Le potentiel d'action du nerf pré-ganglionnaire ne s'abaisse qu'avec des doses bien supérieures, de même que celui des fibres post-ganglionnaires, sauf si la stimulation est pré-ganglionnaire, auquel cas l'action dépressive du magnésium s'exerçant sur le ganglion, le potentiel enregistré en aval est nul.

Il s'agit bien d'une action propre de l'ion magnésium, et non d'un effet osmotique, car l'injection d'une solution de chlorure de sodium isomolaire avec la solution utilisée de chlorure de magnésium, n'entraîne aucune modification.

Il semble donc que le magnésium ait une action bloquante sur la transmission des influx à travers le ganglion cervical supérieur.

Hutter et Kostial ont obtenu des résultats identiques et démontré le blocage du ganglion cervical supérieur de chat par des concentrations de magnésium

de 15 à 20 millimolécules par litre. Ils démontrent en outre que l'élévation simultanée de la teneur en calcium du liquide de Locke qu'ils utilisent pour la perfusion du ganglion, restaure la transmission ganglionnaire.

2^o Effet du magnésium sur le ganglion stellaire.

Stanbury l'apprécie en étudiant la fréquence du cœur isolé des centres. Les troncs vago-sympathiques sont coupés au niveau du cou. Le thorax est ouvert, la respiration étant maintenue artificiellement. On coupe les chaînes sympathiques des deux côtés jusqu'à la quatrième dorsale comprise ainsi que toutes les fibres pré-ganglionnaires allant au ganglion stellaire. Une électrode pour la stimulation pré-ganglionnaire est placée juste en aval de la section, sur la branche communicante venant du premier ou du second nerf intercostal. Les électrodes pour la stimulation post-ganglionnaire sont appliquées sur les fibres qui vont du ganglion au nerf vague et descendent ensuite vers le cœur. Les surrénales sont enlevées.

Effet du magnésium sur le rythme du cœur isolé des centres et non excité. L'injection intraveineuse de chlorure de magnésium (25 mg/kg) ralentit légèrement ce cœur privé de connection centrale. La bradycardie est maxima en une minute, puis survient une récupération qui s'effectue en 15' mais reste incomplète. Il ne s'agit pas d'une conséquence de l'action hypotensive du magnésium puisqu'une constriction de la veine cave inférieure entraîne une action hypotensive du même ordre sans modifier le rythme.

Effet du magnésium sur le rythme cardiaque pendant la stimulation pré et post-ganglionnaire du nerf accélérateur. Le chlorure de magnésium à doses modérées (5 mg/kg) ralentit le cœur lorsque la stimulation est pré-ganglionnaire. Si la stimulation est post-ganglionnaire le ralentissement est bien moindre. Et encore faut-il tenir compte de l'action directe du magnésium sur le sinus auriculaire.

Effet sur la transmission synaptique. Lorsque le stimulus est pré-ganglionnaire, le magnésium diminue le potentiel d'action enregistré sur les nerfs cardiaques à l'endroit où ils rejoignent le vague (branche communicante des 1^{er} et 2^e intercostaux). Il est sans action lorsque la stimulation est post-ganglionnaire.

La récupération du potentiel d'action est complète et rapide, bien avant que le rythme cardiaque ne retrouve sa fréquence primitive ; ce qui indique que le ralentissement de cette dernière ne dépend pas entièrement d'un effet sur le tonus sympathique.

3^o Effet du magnésium sur le ganglion mésentérique.

Les potentiels d'action sont enregistrés sur les nerfs hypogastriques. Leur réduction est nette sous l'influence du chlorure de magnésium intraveineux lorsque la stimulation est pré-ganglionnaire. Elle est faible ou nulle si la stimulation est post-ganglionnaire.

4^o Magnésium et action nicotinique de l'acétylcholine.

L'action du magnésium sur la transmission synaptique à travers les ganglions sympathiques est à rapprocher des constatations faites par Hazard et coll. (185, 187), selon lesquelles le magnésium diminue l'intensité et la durée des effets hypertenseurs et vasoconstricteurs de l'acétylcholine chez l'animal atropinisé. Le magnésium s'oppose également à l'effet vasoconstricteur et hypertenseur de la nicotine. Les causes de cet effet semblent triples :

- a) blocage des synapses ganglionnaires orthosympathiques,
- b) inhibition de l'adrénalino-sécrétion,
- c) vraisemblablement aussi suppression de l'action stimulante de l'acétylcholine et de la nicotine sur les éléments chemosensibles du glomus carotidien.

En revanche, cet effet n'est pas dû à une abolition des effets de l'adrénaline car ceux-ci, chez le chien normal comme chez le chien atropinisé ne sont pas influencés par l'injection préalable de magnésium.

5° *Magnésium et action muscarinique de l'acétylcholine.*

Le magnésium semble sensibiliser légèrement le cœur à l'action vagomimétique de l'acétylcholine : il exagère les effets chronotrope et inotrope négatifs de cette dernière ainsi que son action hypotensive.

Il n'a pas été possible d'accélérer avec une injection de sel de magnésium, un cœur ralenti par stimulation vagale. Au contraire, avec de fortes doses, on observe une exagération du ralentissement cardiaque (360). Il est vraisemblable que l'action propre du magnésium sur le sinus auriculaire et le muscle cardiaque intervient et peut masquer une action dépressive de l'ion sur le tonus vagal.

En conclusion, l'effet principal du magnésium sur le système nerveux autonome est l'inhibition de la transmission synaptique dans les ganglions orthosympathiques. Le magnésium peut à cet égard être considéré comme un ganglioplégique. Il s'oppose également à l'adrénalino-sécrétion provoquée par une stimulation splanchnique. Il semble avoir en outre une action sympatholytique mais beaucoup plus discrète.

Dans le domaine parasympathique il est possible que le magnésium ralentisse la transmission à travers les ganglions. En fait, l'action dépressive du magnésium sur l'automatisme cardiaque et sur la musculature lisse reproduit les résultats de la stimulation parasympathique et les effets muscariniques de l'acétylcholine dans le territoire où le vague a une action inhibitrice. Au contraire, il diminue l'action excitatrice de l'acétylcholine ou de l'esérine sur le peristaltisme intestinal ainsi que leur effet broncho-constricteur.

CHAPITRE IV

ACTION DU MAGNÉSIUM SUR LES APPAREILS RESPIRATOIRE ET CARDIO-VASCULAIRE

ACTION DU MAGNESIUM SUR LA RESPIRATION.

L'action dépressive sur la respiration, connue depuis longtemps (183, 238, 276, 282) reste au premier plan des propriétés pharmacodynamiques de l'ion Magnésium. C'est elle qui est la principale cause de la mort en expérimentation animale. En thérapeutique humaine, elle constitue une des limites de l'utilisation des sels de magnésium.

Moore et Wingo (302) ont précisé chez l'animal les concentrations de magnésium sérique auxquelles survient l'arrêt respiratoire : chez le chat anesthésié aux barbituriques, ce taux lors de l'arrêt respiratoire est de 210 à 310 mg/l. Si l'animal est anesthésié à l'éther, la résistance est plus élevée puisque la magnésémie lors de la mort atteint 230 à 500 mg $\%$. Chez le chien les auteurs retrouvent des chiffres analogues : magnésémie mortelle de 240 à 320 mg $\%$ si l'animal est anesthésié avec les barbituriques ; 260 à 540 mg $\%$ si on utilise l'éther. Ces taux de magnésium sérique sont obtenus par des injections intraveineuses continues de chlorure de magnésium — 6 H²O à 2,16 % ce qui constitue une solution isotonique. La vitesse d'injection va de 1 cc/min chez le chat à 4 cc/min chez le chien.

Si les injections sont discontinues ou si le sel est administré par voies sous-cutanée ou intra-musculaire ou encore si on opère sur l'animal non anesthésié, les taux limites de magnésium cités ci-dessus peuvent être dépassés largement avant que l'arrêt respiratoire ne survienne. Enfin en opérant sous respiration artificielle, les auteurs ont pu atteindre des taux de 720 mg $\%$; la mort est alors survenue par arrêt cardiaque.

Ainsi donc l'importance de l'action dépressive du magnésium sur la respiration est fonction de deux facteurs : d'une part la rapidité avec laquelle est atteint un taux élevé de magnésium plasmatique, d'autre part, l'état respiratoire préexistant ; à cet égard l'association aux barbituriques, dépresseurs respiratoires à dose anesthésique, apparaît comme particulièrement dangereuse (14).

Le calcium a un pouvoir antagoniste très puissant à l'égard de la dépression respiratoire due au magnésium (286). Moore et Wingo, avec une solution isotonique de chlorure de magnésium et de chlorure de calcium injectée à l'animal anesthésié et sans respiration artificielle, ont pu atteindre sans dom-

mage respiratoire une magnésémie de 658 mg %, tandis que la calcémie était de 369 mg %. La mort survient à ces taux par arrêt cardiaque (302).

Le mécanisme intime de l'action du magnésium sur la respiration comporte encore les inconnues : agit-il directement sur le centre respiratoire, ou son action est-elle périphérique, paralysante des muscles respirateurs ? Le problème a déjà été posé et résolu comme nous l'avons déjà dit par Matthews et Brooks dans le sens d'une action périphérique prédominante (276). Ces auteurs dans une expérience de circulation croisée trouvent que le centre respiratoire reste encore actif à des concentrations de magnésium sanguin suffisantes pour produire une paralysie complète des muscles squelettiques.

En outre peut-être, doit-on tenir compte dans la mécanique de la paralysie respiratoire, des autres modifications ioniques provoquées par l'hyper-magnésémie, en particulier l'hypokaliémie comme le suggère Smith (351).

ACTION DU MAGNESIUM SUR LE SYSTEME VASCULAIRE ET LA TENSION ARTERIELLE

Le magnésium est un vasodilatateur puissant. Une des premières manifestations consécutives à l'injection d'un sel de magnésium est une vasodilatation superficielle avec intense sensation de chaleur, rougeur et sueur. Ces phénomènes apparaissent pour des doses très modérées, insuffisantes pour entraîner une chute de la tension artérielle. Cet effet est si régulier et si net qu'il a été utilisé comme mesure du temps circulatoire (24).

A doses plus importantes apparaît la chute de la pression sanguine. Celle-ci dépend de la vitesse d'injection autant que du taux injecté. Aussi l'effet dépressur est beaucoup plus net si l'injection est intra-veineuse que si elle est faite par voie intramusculaire ou sous-cutanée ; de même si à dose égale on emploie des solutions concentrées plutôt que des solutions diluées.

Chez le chien anesthésié la chute tensionnelle est progressive (209) ; chez l'homme normal non anesthésié, elle est souvent brutale parfois même dramatique, si l'injection a été poussée très brutalement ; chez l'hypertendu cette réponse est en règle moins rapide ou même peut manquer complètement (414). Après sa chute, la pression artérielle tend à revenir à son taux initial alors que la concentration sanguine du magnésium reste relativement élevée (177). Si on pratique une nouvelle injection de sel de magnésium, on observe à nouveau une baisse suivie d'une remontée des chiffres tensionnels plus ou moins rapide selon la dose injectée. On admet que les mécanismes compensateurs de la régulation proprioceptive de la tension artérielle se mettent en marche avec d'autant plus de retard que l'injection a été plus importante.

On peut également considérer comme un mécanisme compensateur, la redistribution du magnésium dans un espace de dilution plus grand qui explique qu'une chute nette de la magnésémie survienne relativement vite avant qu'une excrétion importante ait pu entrer en jeu (209).

Mais si la magnésémie augmente encore, les forces compensatrices dimi-

nuent en même temps que leur pouvoir de remonter la tension artérielle à la normale. Aussi si on maintient la magnésémie à des taux supérieurs à 5 mEq/l, en l'augmentant progressivement, on voit la pression sanguine baisser graduellement.

La vasodilatation n'est pas limitée à la peau, Haury a décrit une augmentation de volume des organes de l'animal et de la jambe chez l'homme après injection de sel de magnésium (177,178).

On admet que cette vasodilatation généralisée est le facteur essentiel de la chute tensionnelle et que son mécanisme en est le blocage du sympathique ganglionnaire par le magnésium (360).

Mais d'autres facteurs peuvent être invoqués :

— un effet sur le centre vasomoteur et les zones sensibles, sino-carotidiennes,

— un effet direct sur les vaisseaux périphériques,

— un effet sur la contraction cardiaque.

1) *Effet sur le centre vaso-moteur.*

La perfusion d'un ventricule cérébral avec une solution contenant environ 10 millimolécules de magnésium provoque une chute de la pression artérielle et une dépression des réflexes vasomoteurs. Le calcium a un effet de même sens mais plus prononcé (247).

D'autre part, on a montré que le sulfate de magnésic déprime et peut même paralyser les réflexes vasomoteurs carotidiens de la régulation proprioceptive de la tension artérielle (197).

2) *Effet direct sur les vaisseaux périphériques.*

L'injection de sels de magnésium provoque chez les chiens et les chats spinaux une chute de la tension artérielle (360) et chez des grenouilles dont le système nerveux central avait été détruit, une vasodilatation (178).

3) *Effet sur la contraction cardiaque.*

Lors des injections de doses modérées de magnésium, la chute tensionnelle survient avant toute modification électrocardiographique. Il est donc peu probable qu'à ce stade, l'hypotension soit due à une diminution de l'énergie de la contraction cardiaque. En revanche, lorsqu'on atteint une concentration de magnésium telle qu'elle entraîne un retentissement cardiaque, celui-ci joue un rôle majeur dans la chute de tension. Il faut cependant savoir que l'hypotension peut être partiellement masquée à ce stade par l'asphyxie.

En conclusion, le mécanisme de l'hypotension artérielle provoquée par le magnésium apparaît complexe mais l'effet majeur reste le blocage du tonus sympathique.

Dans cette vasodilatation généralisée nous retiendrons tout particulièrement l'action du magnésium sur trois systèmes artériels : les circulations coronaire, rénale et cérébrale.

1) *Circulation coronaire.*

Elek et Katz (120) dans leur étude sur des préparations cœur poumon trouvent une augmentation nette du flux sanguin coronaire sous l'influence du sulfate de magnésie.

Stanbury et Farah (361) qui ont repris cette expérience en utilisant la canule de Morawitz introduite dans le sinus coronaire, retrouvent les mêmes résultats. Si on ajoute du calcium dans la perfusion, l'énergie cardiaque augmente mais il n'y a pas de modification du flux coronarien.

2) *Circulation rénale.*

Le magnésium semble avoir une action vaso-dilatatrice élective sur les artéioles afférentes rénales (169).

Les injections répétées de chlorure de magnésium diminuent la vaso-constriction rénale obtenue par excitation électrique du splanchnique, jusqu'à l'annuler complètement. Ce phénomène est net avant que la tension artérielle ne soit abaissée de façon notable ; ce qui semble indiquer un caractère presque électif de l'action du magnésium sur le rein (188). Une autre expérience appuie cette hypothèse ; l'injection d'adrénaline chez un animal qui a reçu du chlorure de magnésium n'entraîne qu'une vaso-constriction rénale brève et faible, alors que l'hypertension artérielle adrénalinique décrit sa courbe habituelle (187).

Chez le chien ou l'homme normal, cet effet du magnésium sur la circulation rénale n'entraîne aucune modification de la filtration réabsorption malgré une chute de la tension artérielle, mais si on injecte du sulfate de magnésie à un enfant atteint de glomérulo-néphrite à forme hypertensive, on observe en même temps qu'une chute tensionnelle, une augmentation notable du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal (123, 126, 170, 420). On suppose qu'au cours de ces glomérulonéphrites avec hypertension, il existe un vasospasme des artères rénales que le sulfate de magnésie relâche.

Harris et De Maria ont appliqué ces résultats à l'étude de l'intoxication rénale par l'hémoglobine. Ils ont constaté que l'injection intraveineuse rapide d'hémoglobine au chien entraînait une baisse de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal avec diminution de la diurèse. Ce phénomène est observé seulement durant la perfusion. Après arrêt de celle-ci, les mesures redeviennent normales en dépit de la présence de chiffres élevés d'hémoglobine libre en circulation. Si on introduit du sulfate de magnésie dans la perfusion il n'apparaît aucune altération de la filtration glomérulaire ni du flux rénal plasmatique. D'autre part si on injecte d'abord le sel de magnésium de façon à avoir une concentration plasmatique d'environ 70 mg de magnésium au litre, on n'observe aucune modification du fonctionnement rénal par injection secondaire d'hémoglobine.

Le caractère transitoire des troubles dus à l'hémoglobine, la rapidité de leur réduction par le sulfate de magnésie ont amené les auteurs à penser que le mécanisme d'action de l'hémoglobine était une vaso-constriction rénale qui était annulée par l'action vaso-dilatatrice intense et immédiate du magnésium (100).

3) *Circulation cérébrale.*

Chez les éclamptiques, les sels de magnésium augmentent le flux cérébral et l'utilisation d'oxygène par le cerveau, ils diminuent le spasme et la résistance vasculaire cérébrale (257). Ces propriétés ont été, on le verra, largement utilisées en thérapeutique.

ACTION DU MAGNESIUM SUR LE CŒUR

Nous étudierons successivement :

- a) L'action de la surcharge en magnésium sur l'activité électrique du cœur sain, en expérimentation animale.
- b) Les effets de l'hypermagnésémie spontanée ou provoquée sur l'électrocardiogramme humain.
- c) L'étude expérimentale de l'action du magnésium sur les troubles du rythme expérimentaux.
- d) La recherche d'un retentissement de l'hypomagnésémie sur l'électrocardiogramme.

A. — ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ACTION DE LA SURCHARGE EN MAGNESIUM SUR L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU CŒUR SAIN

Décrit d'abord par Jolyet, Laffont et Laffargue (222, 237, 238), l'effet bradycardisant du magnésium fut retrouvé ensuite par P. Binet (30), Carlson (70) et surtout Matthews et Jackson (277) ; ces derniers précisèrent en outre l'existence d'un antagonisme entre les actions du magnésium et du calcium sur le cœur. L'étude de ce phénomène a été reprise ensuite par Meltzer et Auer (286).

Depuis 1931, plusieurs publications ont été consacrées à l'étude expérimentale du retentissement de la surcharge en magnésium sur l'électrocardiogramme (4, 295, 352, 375, 390). Nous avons repris ce travail en nous efforçant de préciser la nature des modifications subies par les différents segments des tracés électrocardiographiques. Les troubles de l'automatisme cardiaque et de la conduction sont au premier plan. Dans leur interprétation, nous serons amenés à discuter le rôle de la dépression respiratoire et de la chute tensionnelle qu'entraîne l'injection de fortes doses de magnésium. De même, certains effets de la surcharge magnésienne ayant été rapportés à des modifications secondaires de la kaliémie (350, 351) ou de la calcémie, le

contrôle du taux du potassium et du calcium a été effectué au cours de nombreuses expériences.

Enfin un antagonisme possible entre l'effet de l'ion magnésium et celui des ions calcium ou potassium sur l'activité électrique du cœur, a été recherché par surcharge calcique ou potassique après apparition des modifications électrocardiographiques de l'hypermagnésémie.

Méthodes et techniques employées.

Les expériences portent sur 25 chiens (32 expériences), 6 chats, 15 lapins, 14 cobayes et 19 rats.

Toutes ont été faites sur l'animal anesthésié. Le chloralose (0,09 g par kg) a été employé dans la plupart des cas, par voie intraveineuse chez le chien, par voie intrapéritonéale chez le chat, le cobaye, le rat et le lapin. Cinq chiens et un lapin ont été anesthésiés au nembutal (25 à 30 milligrammes par kg I.V.). L'effet propre de « narcose » du magnésium a permis de réaliser, dans la presque totalité des cas, des expériences prolongées sans avoir recours à de nouvelles injections d'anesthésique.

Les tracés électrocardiographiques ont été enregistrés à l'aide d'un appareil à inscription directe à encre, à la vitesse de 4 cm/seconde. A plusieurs reprises, chez les petits animaux, l'utilisation d'une vitesse de 8 cm/seconde a permis une meilleure analyse des tracés et une mesure plus précise de leurs éléments. La dérivation choisie a été celle où s'inscrivaient le plus nettement l'accident auriculaire P et la terminaison de l'onde T. La deuxième dérivation « standard » ou une dérivation précordiale juxtasternale ont été le plus souvent utilisées. Dans quelques cas, une dérivation œsophagienne a été employée à titre de contrôle ; la place de la sonde-électrode œsophagienne étant empiriquement choisie de façon à obtenir une amplitude maxima de l'onde auriculaire. Tous les tracés électrocardiographiques ont été enregistrés sur l'animal au décubitus dorsal.

L'ion magnésium a été injecté sous forme de chlorure, en solution isotonique ou hypertonique (3 à 10 %). On a le plus souvent utilisé la voie intra-péritonéale et la voie intraveineuse (injection à la seringue de doses répétées ou injection lente continue à l'aide d'un appareil de Henry et Jouvelet).

Accessoirement, dans les premières expériences, le sel de magnésium a été administré par ingestion gastrique forcée à la sonde. Cette technique ne permet pas, dans les conditions où nous nous sommes placés tout au moins, d'élever le taux de la magnésémie de façon suffisante pour avoir à coup sûr des modifications franches de l'électrocardiogramme.

Pour éliminer l'action dépressive du magnésium sur la respiration, des expériences furent effectuées sous respiration artificielle au moyen d'une pompe à phase variable permettant de respecter le rapport physiologique entre les deux temps de la respiration. Ces expériences ont été effectuées chez le chien et le lapin. Les caractéristiques de l'appareil ne permettent pas de donner aux tentatives de contrôle respiratoire faite chez les petits animaux une rigueur physiologique satisfaisante. Le contrôle respiratoire a été effectué, par intubation trachéale ou plus souvent, par mise en place d'une canule de trachéotomie.

L'élévation de la magnésémie a été contrôlée chez le chien, le lapin et le chat, par dosage du magnésium plasmatique ou sérique dans le sang artériel. Celui-ci a été prélevé au moyen d'une canule mise en place au début de l'expérience. Un prélèvement de sang est fait avant toute administration de magnésium, un ou plusieurs autres en cours d'expériences lorsqu'apparaissent sur les tracés enregistrés à intervalles réguliers des modifications électrocardiographiques. La technique de dosage utilisée est la méthode de Simonsen et coll. (347). Dans un certain nombre d'expériences, des dosages de calcium, de potas-

sium, de sodium et de protides totaux ont été faits dans les mêmes conditions pour suivre les perturbations humorales qu'entraîne l'administration de chlorure de magnésium.

Résultats.

I. — EFFETS DE L'HYPERMAGNÉSÉMIE SUR L'ÉLECTROCARDIOGRAMME.

L'exposé des résultats sera fait en étudiant successivement le retentissement de l'hypermagnésémie sur :

- l'activité rythmique du sinus,
- la conduction intra-auriculaire et auriculo-ventriculaire,
- le rythme ventriculaire,
- la conduction intraventriculaire et la morphologie du ventriculogramme.

Cette classification suppose une interprétation physiologique peut-être schématique des modifications observées mais permet une exposition relativement simple de tracés où se combinent des troubles du rythme et des variations de la morphologie des complexes.

a) *Activité du sinus.*

1) L'effet le plus précoce et le plus constant de l'hypermagnésémie, à travers les espèces animales étudiées, est le *ralentissement de l'activité sinusale* qui apparaît pour des taux de magnésium plasmatique égaux ou supérieurs à 50 mg par litre (4 m Eq. l).

Il est constant chez le lapin, le chat, le cobaye, le rat, et s'accroît progressivement, d'autant plus vite que la quantité d'ions magnésium administrée a été plus forte. Aucune accélération initiale n'a été observée même lorsque des enregistrements ont été effectués à intervalles très rapprochés, aussitôt après administration de magnésium.

Chez le chien, le ralentissement sinusal est habituel mais non absolument constant. Il peut rester discret malgré des hypermagnésémies considérables et l'apparition d'autres modifications électrocardiographiques. Chez cinq animaux, il a totalement fait défaut. Dans deux de ces cas, l'on a pu vérifier que la magnésémie était très élevée (112 mg % — 200 mg %) alors que le rythme sinusal restait rapide (120 et 150 par minute) et qu'existaient d'importantes modifications du ventriculogramme.

2) Des ralentissements considérables de l'activité du sinus ont été notés chez le chat, le lapin, le cobaye, le rat. C'est dans ces cas qu'on a vu survenir des *blocs auriculo-ventriculaires*. Au cours de quatre expériences, le rythme sinusal est tombé simultanément à un taux inférieur à celui du rythme ventriculaire (pour des magnésémies de 140 et 152 %).

La dépression de l'incitation sinusale semble commander l'apparition du rythme ventriculaire autonome. Cependant l'on observe jamais de phénomène de capture ventriculaire ; l'existence d'un trouble associé de la conduction auriculo-ventriculaire est donc nécessaire pour expliquer la régularité

d'un rythme ventriculaire très lent. A deux reprises a été notée une brève période de dissociation isorythmique due à l'égalisation fortuite des rythmes auriculaire et ventriculaire.

3) *La défaillance totale de l'activité du sinus peut survenir dans l'intoxication magnésienne avancée, traduite par des magnésémies égales ou supérieures à 150 mg %.*

Chez plusieurs rats le rythme ventriculaire lent est précédé d'une onde P négative. Le remplacement des ondes P positives par des ondes P négatives s'accompagne dans trois cas d'un ralentissement brutal du rythme et d'un raccourcissement de P R. Il s'agit vraisemblablement d'une défaillance sinusale avec rythme nodal de remplacement. Dans un cas, il existe un allongement de P R et non un raccourcissement ; on peut alors penser qu'un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire est associé à la défaillance du sinus.

4) Dans 4 cas de bradycardies extrêmement progressives, l'onde P disparaît brusquement, de façon définitive ou transitoire.

Il est certes difficile de savoir si la suppression de tout témoin électrique de la contraction auriculaire correspond à la disparition de l'activité de l'oreillette ou à un rythme juxta nodal avec superposition de P et de Q R S, néanmoins aucune déformation du complexe Q R S n'a permis d'évoquer la possibilité d'une telle superposition.

5) Enfin dans 2 cas ont été observées des intermittences de l'activité électrique de l'oreillette, la durée de l'espace P P doublant brusquement et passagèrement. C'est l'aspect classique de dissociation sino-auriculaire.

b) *Conduction intra-auriculaire.*

Une augmentation franche de la longueur de l'onde P qui peut prendre un aspect bifide a été parfois observée, en particulier chez le chien. Cette modification électrocardiographique indique vraisemblablement un trouble de conduction intra-auriculaire. Dans tous les cas, elle coexiste avec une perturbation de la conduction intraventriculaire.

c) *Conduction auriculo-ventriculaire.*

Les troubles de conduction auriculo-ventriculaire sont les manifestations électrocardiographiques les plus courantes de l'hypermagnésémie dès que celle-ci dépasse 130 mg %. Dans les conditions où nous nous sommes placés, nous n'avons cependant observé chez le chien qu'un allongement inconstant de l'espace P R, dépassant dans 8 expériences la durée de 0,15. Par contre, chez tous les lapins, chez neuf cobayes sur treize et chez trois chats sur six, une dissociation auriculo-ventriculaire complète est survenue au stade terminal.

d) *Troubles du rythme ventriculaire.*

1) L'existence d'une dissociation auriculo-ventriculaire complète, ou d'un ralentissement considérable de l'activité sinusale, laisse apparaître dans de

nombreuses expériences un rythme ventriculaire autonome. En règle, à mesure que progresse l'intoxication magnésienne, celui-ci se ralentit progressivement. De rares complexes séparés par des intervalles croissants précèdent habituellement la pause terminale. Chez le chien, l'activité ventriculaire semble par contre cesser brusquement.

Dans ces rythmes ventriculaires très lent, les complexes peuvent être d'abord identiques à ceux des tracés témoins, évoquant une origine ventriculaire haute ; leur détérioration progressive peut s'expliquer par des troubles profonds de la conduction intra-ventriculaire ou de la nutrition myocardique.

Mais parfois apparaissent brusquement, sur un rythme qui reste lent, des complexes très atypiques. Il est probable qu'entre en jeu dans ces cas, un déplacement de la commande ventriculaire au profit d'un centre plus bas situé. Enfin dans une expérience sur le rat sont apparues de brusques intermittences dans l'activité autonome du ventricule, les espaces R R doublant brusquement et transitoirement.

2) La mort par fibrillation ventriculaire peut survenir lorsque l'injection de chlorure de magnésium est faite par voie veineuse à doses fortes et que la magnésémie atteint ou dépasse 200 mg %.

c) *Modification de la morphologie du ventriculogramme, troubles de conduction intraventriculaire.*

1) Si l'on excepte les modifications terminales auxquelles il vient d'être fait allusion, les perturbations du ventriculogramme sont inconstantes dans l'hypermagnésémie.

Chez le chien cependant, dans tous les cas où a été obtenue une forte augmentation du magnésium sérique (plus de 120 mg %) est apparu un élargissement plus ou moins important de Q R S, en rapport soit avec une perturbation de la branche descendante de R ou de la branche ascendante de S ; soit avec un empâtement et un élargissement de l'onde S ; soit au maximum avec l'apparition d'une onde r'. Ces troubles de la conduction intraventriculaire peuvent précéder chez le chat l'apparition des troubles de conduction auriculo-ventriculaire ou bien rester isolés. Chez les petits animaux et le lapin, ces modifications ne sont jamais apparues nettement, à une exception près.

Les modifications de l'onde T semblent secondaires à l'élargissement et à la déformation de Q R S. Cependant, un léger aplatissement des ondes T apparaît parfois assez précocement, mais sans rapport avec le taux de la magnésémie. L'on sait d'ailleurs la variabilité des ondes T chez le chien (226).

Un allongement de la durée de l'espace Q T est habituel, quelle que soit l'espèce animale étudiée. Cependant, l'importance du ralentissement rythmique en semble le plus souvent, sinon toujours, responsable. Diverses formules ont été proposées, dans les espèces animales comme chez l'homme, pour exprimer en fonction du rythme, la valeur moyenne de Q T. Elles sont de la forme $Q\ T = K \times RR$, ou $K \sqrt{R\ R}$ ou $K \sqrt[3]{R\ R}$. La formule $Q\ T = K\ RR$ semble fournir chez le chien des résultats satisfaisants (345).

Dans la grande majorité des expériences rapportées, le rapport calculé $\frac{QT}{RR}$ ou $\sqrt{\frac{QT}{RR}}$ est fixe ou abaissé après surcharge en magnésium ; il n'existe donc pas, dans ces cas, d'allongement relatif de la systole électrique. Elle paraît même raccourcie, dans les grandes bradycardies. Il est cependant difficile, dans des conditions expérimentales qui s'écartent autant de l'état physiologique, de conclure à un effet propre du magnésium sur la durée de la systole électrique. Dans quelques expériences chez le chien, un allongement de Q T apparaît alors que R R reste fixe ou s'allonge faiblement. Dans ces cas, l'élargissement de Q R S semble responsable de la prolongation de Q T ; la durée relative de la phase de repolarisation S T ne semble pas modifiée.

II. — ACTIONS DES INJECTIONS D'IONS POTASSIUM ET CALCIUM SUR LES MODIFICATIONS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES DE L'HYPERMAGNÉSÉMIE.

Les expériences ont été faites sur les diverses espèces animales en injectant une solution isotonique de chlorure de potassium ou de chlorure de calcium, alors que les perturbations E.C.G. dues à l'hypermagnésémie étaient constituées.

1) *Effet de l'injection de sels de potassium.*

Il a été étudié sur 9 chiens, 5 lapins, 3 cobayes et 2 rats. Dans la totalité des cas, l'injection de chlorure de potassium a été incapable d'empêcher l'apparition des manifestations électriques de l'hypermagnésémie et la mort. Cependant un effet transitoire discret a pu être mis en évidence dans 9 expériences :

- 3 fois, accélération transitoire d'un rythme sinusal ralenti.
- 4 fois régression partielle des troubles de conduction intraventriculaire.
- Passage d'une dissociation auriculo-ventriculaire complète à une dissociation incomplète 2/1 dans 1 cas.
- Retour au rythme sinusal dans un autre cas.

Ces résultats ont été habituellement obtenus lorsque l'injection intraveineuse de chlorure de potassium a été faite peu après l'installation des modifications électriques dues à l'hypermagnésémie ; les injections ultérieures se montrant sans effet. Le potassium est incapable d'empêcher l'action cardiaque mortelle du magnésium et même de la retarder. Deux cobayes de même poids ont reçu la même dose de chlorure de magnésium par voie intrapéritonéale ; l'un qui avait reçu simultanément 20 cc de Clk à 1,1 % est mort par pause ventriculaire 31' après l'injection. L'autre est mort dans le même tableau 35' après l'injection du seul magnésium.

2) *Effet de l'injection de sels de calcium.*

Il a été étudié sur 8 chiens, 3 lapins et un chat. Chez les 8 chiens et l'unique chat étudié, l'injection de calcium a considérablement exagéré

l'élargissement de QRS avec crochetaje ou apparition d'une onde r'. Par contre, le rythme cardiaque s'est légèrement accéléré dans 6 cas sur 8.

Chez les 3 lapins, le calcium n'a pas modifié le brachycardie due au magnésium, non plus que les troubles de conduction auriculo-ventriculaire. Il a fait apparaître dans 2 cas des complexes ectopiques. Ainsi le calcium comme le potassium a un effet antagoniste passager et incomplet sur la bradycardie due au magnésium. Par contre les déformations de l'onde rapide qu'entraîne l'hypercalcémie, accompagnées en général de troubles secondaires de la repolarisation sont de même type que celles de l'hypermagnésémie et se superposent à celles-ci en les exagérant considérablement.

Discussion.

I. — L'action de la surcharge en ion Mg sur l'activité électrique du cœur semble donc essentiellement un effet dépressif sur les centres rythmiques (sinusaux ou infra-sinusaux) et sur la conduction (intra-auriculaire, intraventriculaire et auriculo-ventriculaire). Dans les conditions où nous nous sommes placés, l'importance relative des perturbations susceptibles d'être ainsi causées par le magnésium est variable d'une espèce à l'autre. Chez le chien, la conduction intra-ventriculaire semble être électivement atteinte. Chez le lapin le ralentissement sinusal précède régulièrement les troubles progressifs de la conduction auriculo-ventriculaire. Il en est de même chez le cobaye. Chez le rat, la défaillance incomplète ou totale de l'activité sinusale fait fréquemment apparaître une dissociation sino-auriculaire ou un rythme nodal. Chez le chat, les troubles de l'activité sinusale, de la conduction auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire semblent pouvoir survenir isolément ou simultanément.

II. — Le mécanisme de l'action du magnésium sur le cœur a été diversement interprété. Longtemps considéré comme la conséquence d'un effet vagal du magnésium, elle apparaît maintenant comme le résultat d'une action sur le système sympathique et surtout sur le myocarde lui-même.

Dans nos expériences, le retentissement possible de l'hypermagnésémie sur la fonction respiratoire, la tension artérielle et le taux des autres cations du sérum doit être d'abord discuté.

1) Rôle des troubles de la respiration.

Le magnésium a une action précoce sur la respiration. Dans les expériences de Smith et coll. (352) l'arrêt respiratoire qui survient pour des magnésémies de 17 à 27 m Eq/l, précède l'arrêt cardiaque ou apparaît simultanément. Or à un stade avancé de toute asphyxie on voit survenir un ralentissement du rythme et des troubles de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire. Il est donc nécessaire de différencier de ces modifications asphyxiques, l'effet propre du magnésium sur le cœur. Pour cela nous avons, au moyen de la respiration artificielle, maintenu une fonction respiratoire normale jusqu'à l'arrêt cardiaque et vérifié que les troubles E.C.G. observés chez le chien, le lapin, le chat ne peuvent être attribués à la défail-

lance respiratoire. Il n'en est pas moins vrai que chez les animaux ayant reçu de fortes doses de magnésium tout se passe comme si l'insuffisance respiratoire favorise ou simule les troubles électriques de l'hypermagnésémie. De fait, au cours de plusieurs expériences commencées sans respiration artificielle, l'installation de celle-ci a pu faire regresser partiellement et temporairement le ralentissement du rythme cardiaque avec troubles de conduction auriculo-ventriculaire.

2) *Rôle de l'hypotension artérielle.*

L'injection de doses suffisantes de magnésium entraîne une chute plus ou moins rapide de la pression artérielle.

Cette chute tensionnelle paraît responsable de la tachycardie initiale observée chez le chien par Smith, Winkler et Hoff. Ces auteurs ne l'ont pas retrouvée dans leurs 5 expériences sur le chat mais estiment que ces animaux étant anesthésiés ou décérébrés, l'absence de phase tachycardique est liée à ces modifications expérimentales plutôt qu'à une variabilité de réponse d'une espèce à l'autre. Les expériences rapportées ici ont toutes été effectuées sur l'animal anesthésié. Pourtant une phase plus ou moins durable de tachycardie n'a guère été retrouvée que chez le chien. Aussi une différence dans le retentissement sur le rythme cardiaque de l'hypotension magnésienne selon l'espèce envisagée, paraît vraisemblable. L'inconstance de cette réponse tachycardique dans l'ensemble des espèces animales est vraisemblablement due à l'effet propre du magnésium sur le système cardioaccélérateur.

Enfin, il est possible que l'hypotension considérable observée dans les grandes hypermagnésémies et les troubles profonds de la nutrition myocardique qu'elle entraîne, jouent un rôle dans les déformations tardives des complexes ventriculaires de l'E.C.G. et même dans les troubles de conduction.

3) *Rôle des modifications du taux plasmatique des autres cations.*

Nous avons vu que les modifications associées de la kaliémie et de la calcémie sont si discrètes qu'elles ne peuvent jouer qu'un rôle minime ou nul dans les perturbations de l'activité électrique du cœur. Une chute de kaliémie de 30 mg/l en moyenne, après administration intrapéritonéale de Cl_2Mg chez le chien est la perturbation la plus franche ; elle ne peut expliquer ni la dépression de l'activité automatique, ni celle de la conduction.

4) *Action du magnésium sur le système nerveux extra-cardiaque.*

La plupart des effets du magnésium sur l'activité électrique du cœur peuvent être expérimentalement reproduits par la stimulation vagale. C'est d'ailleurs à un effet vagal qu'ont d'abord été attribués les résultats de la surcharge en magnésium. Dans les expériences rapportées ici, la vagotomie cervicale bilatérale a été pratiquée quinze fois alors qu'étaient installées des modifications électriques dues à la surcharge en magnésium ; dans cinq expériences elle a amené une accélération légère et transitoire du rythme cardiaque, mais elle est restée sans effet sur les troubles de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire. Elle n'a jamais permis un retour au tracé initial.

De même l'injection intra-veineuse de fortes doses de sulfate d'atropine n'a jamais amené de régression indiscutable des troubles établis. Cette absence d'effet de la vagotomie et de l'atropinisation confirme les résultats obtenus par Dellem et Miller (390) et indique que l'action du magnésium sur le cœur ne relève pas de la stipulation vagale. Au contraire, il semble que le magnésium déprime l'action cardio-inhibitrice du vague (286).

Il semble que le ralentissement du rythme cardiaque par le magnésium est en partie dû à un blocage des influx cardio-accélérateurs sympathiques. Cette action s'exercerait sur la transmission ganglionnaire comme l'a montré Stanbury en comparant chez le chat, l'effet de l'injection du magnésium sur le rythme du cœur pendant la stipulation pré et post-ganglionnaire (cfp. 52).

Quand à l'effet central du magnésium, il n'a sur la fréquence cardiaque qu'une discrète influence qu'ont tenté de montrer les expériences de perfusion des ventricules cérébraux avec des solutions concentrées de magnésium (107).

Mais la seule action du magnésium sur le système nerveux extra-cardiaque ne peut expliquer les modifications électrocardiographiques observées. Une activité directe du magnésium sur le myocarde a été démontrée par Stanbury et Farah au moyen d'une préparation cœur-poumon (361). Ces auteurs ont pu mettre en évidence un ralentissement de l'activité rythmique du sinus sous l'effet d'une augmentation de la concentration en magnésium du liquide de perfusion. D'autre part, ils ont réussi avec des injections de sels de magnésium, à réduire des flutter expérimentaux. Ils en déduisent l'action du cation sur la conduction auriculaire.

L'ensemble des expériences ici rapportées montre l'action du magnésium non seulement sur l'activité automatique du sinus mais sur celle des centres infra-sinusaux et sur la conduction intra-auriculaire, auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire.

Les études sur cœur isolé n'excluent pas la possibilité d'une action de l'ion sur le riche réseau nerveux intra-myocardique. Cependant les effets observés dans le présent travail ne semblent pas pouvoir être attribués à un mécanisme sympathique, et une action stimulante du magnésium sur les ramifications vagales intra-cardiaque est rendue peu probable par l'inefficacité presque absolue de l'atropinisation. Il paraît donc vraisemblable que l'action dépressive du magnésium s'exerce directement sur la fibre myocardique.



Résumé. — L'effet de la surcharge en magnésium sur l'E.C.G. peut être schématisé de la façon suivante : le magnésium est un dépresseur de l'activité sino-auriculaire, de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire.

Le ralentissement de l'activité sinusale est traduit par une bradycardie qui apparaît pour une magnésémie supérieure à 4 mEq/l, et qui s'exagère progressivement tandis que la concentration en magnésium du sérum augmente. Cette bradycardie constante chez le rat, le lapin, le cobaye, le rat, manque parfois chez le chien.

Les troubles de conduction auriculo-ventriculaire apparaissent pour des magnésémies supérieures à 10 mEq/l. Ils se traduisent par un allongement progressif de l'espace P R, puis par une dissociation auriculo-ventriculaire complète. Ces altérations sont constantes chez le lapin, mais manquent en règle chez le chien.

Les troubles de conduction intra-ventriculaire consistent essentiellement en un élargissement de l'onde rapide. Ils s'observent très fréquemment chez le chien pour des concentrations élevées de magnésium plasmatique (10 mEq/l et plus). Ils sont en revanche très rares chez le lapin, le cobaye, le rat où les complexes ventriculaires conservent souvent un aspect inchangé jusqu'à la mort.

Il n'y a pas de modification caractéristique de T ou du segment S T. Il n'y a pas d'allongement de la durée de la systole électrique corrigée en fonction du rythme (QTc).

L'arrêt du cœur survient pour des concentrations sanguines extrêmement variables allant de 16 à 28 mEq/l. Cet arrêt est en règle brutal après une systole bien définie. La fibrillation ventriculaire est rare. Plusieurs auteurs ont signalé la possibilité de reprise des contractions par stimulation mécanique (30) ou électrique (44).

— Au cours de nos expériences l'hypermagnésémie provoquée n'a pas fait varier de façon notable les taux de la kaliémie et de la calcémie ce qui exclut le rôle éventuel de perturbation du taux de ces cations dans la genèse des modifications E.C.G. observées. En outre l'influence possible sur le cœur de la défaillance respiratoire a été éliminée par la respiration artificielle. Enfin la recherche d'un antagonisme possible entre l'effet du magnésium et celui du calcium ou du potassium sur l'activité électrique du cœur a montré que ces ions dimaiaient passagèrement la bradycardie due au magnésium. Le potassium fait partiellement regresser les troubles de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire. Le calcium en revanche aggrave les troubles de conduction dus au magnésium et provoque facilement une fibrillation ventriculaire. Les deux cations sont incapables d'empêcher l'action mortelle du magnésium et même de la retarder.

B. — EFFETS DE L'HYPERMAGNESEMIE SPONTANEE OU PROVOQUEE SUR L'ELECTROCARDIOGRAMME HUMAIN.

Deux études ont été consacrées à l'effet de dose thérapeutique de sulfate de magnésémie sur l'E.C.G. de sujets normaux et cardiaques. Bernstein et Simkins (25) auteurs de l'une d'elle, ont publié 100 observations scindées en deux groupes : 34 sujets normaux d'une part, 66 cardiaques de tous types d'autre part. Ils injectent rapidement 10 cc de sulfate de magnésium à 10 % par voie intra-veineuse. Dans les 2 groupes ils observent de légères variations d'amplitude des ondes Q R S et T qui ont tendance à s'aplatir. Ces modifications apparaissent en cours d'injection et persistent environ pendant une heure. Une accentuation de l'U est notée à plusieurs reprises. Le reste du tracé reste absolument inchangé ; la conduction, le rythme, la morphologie des complexes ne se modifient pas. Les auteurs insistent en outre sur le

fait que le magnésium a pu être injecté sans inconvénient et sans effet particulier chez les malades traités par la digitale.

Ils concluent sur le caractère minime, inconstant et variable des effets cardiaques du magnésium à doses thérapeutiques, et sur son absence de toxicité. Ils rapprochent ses effets de ceux du calcium qui leur paraît en revanche beaucoup plus dangereux.

De son côté, Szekely (370) étudiant par la même technique les E.C.G. de 10 sujets normaux ne trouve que d'inconstantes et discrètes modifications portant sur l'amplitude de l'onde T et sur le rythme. Dans un cas il observe des extrasystoles.

Nous avons étudié dans le service du P^r Hamburger, 66 électrocardiogrammes appartenant à 24 insuffisants rénaux dont la magnésémie atteignait et parfois même dépassait 3 mEq/l. Ces sujets étaient strictement indemnes de toute cardiopathie et les tracés étaient pris dans des conditions hémodynamiques satisfaisantes. Nous avons observé des modifications électriques mais celles-ci pouvaient en règle être expliquées par les seules variations pathologiques associées de la calcémie et de la kaliémie. Néanmoins il est difficile d'éliminer de façon certaine le rôle des modifications simultanées de la magnésémie, l'équilibre ionique complexe de ces malades se prêtant mal à l'étude d'un facteur isolé. En particulier, il est difficile de discerner dans l'allongement fréquemment retrouvé de l'espace Q T (164), le rôle de l'hypermagnésémie ; l'hypocalcémie qui existe presque constamment chez ces malades produit en effet des modifications de ce type.

*
**

C. — ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ACTION DU MAGNESIUM DANS LES TROUBLES DU RYTHME EXPERIMENTAUX.

En utilisant les propriétés dépressives du magnésium sur la conductibilité et l'irritabilité cardiaque, on a étudié l'effet de ce cation dans les troubles du rythme expérimentaux, en particulier en cours des intoxications par les hétérosides cardiotoniques.

Le sulfate et le chlorure de magnésium se sont montrés capables de combattre efficacement des tachycardies ventriculaires produites par le baryum ou la strophanthine (335), des extrasystoles provoquées par la digitale, la strophanthine (427) ou la digoxine (361). Les sels de magnésium ont fait disparaître des impulsions ectopiques dues à un infarctus du myocarde expérimental, aussi efficacement que la quinidine (171). Ces succès sont parfois définitifs ; en fait, plus souvent ils restent transitoires.

Le sulfate de magnésium ajouté à des doses massives de diurétiques mercuriels permet la survie de l'animal alors que les témoins qui ont reçu seulement le composé mercuriel meurent de fibrillation ventriculaire (323).

A doses égales, il a paru à plusieurs auteurs que le magnésium déprime plus les centres d'impulsion ectopique que le système de conduction normale du cœur (323, 371) ce qui renforce son intérêt thérapeutique. Des succès ont ainsi été signalés dans la maladie de Bouveret (47, 95, 426), dans diver-

ses extrasystolies (124), et même dans un cas de tachycardie ventriculaire alternante digitalique (142).

En fait, d'autres études expérimentales ont singulièrement rétréci l'intérêt thérapeutique des sels de magnésium dans les troubles du rythme. Proposé pour créer des blocs partiels et traiter les flutter auriculaires, le magnésium a le plus souvent échoué, si l'on excepte quelques ralentissements de flutter et dans un cas un retour au rythme sinusal (361). De toute façon, moins efficace et plus toxique que la digitaline, il ne paraît guère présenter d'intérêt dans ce type de dysrythmie (328).

D'autre part, on a montré chez le chien digitalisé que si le magnésium est capable de provoquer une accélération transitoire du rythme par suppression de la stimulation vagale due à la digitale, son effet le plus net est d'allonger le temps de conduction auriculo-ventriculaire déjà très augmenté par le tonicardiaque (296). Ce cation est en outre à lui seul susceptible de provoquer des extrasystoles (48, 124). En un mot ces auteurs pensent que non seulement le magnésium ne peut triompher des effets de l'intoxication digitalique mais qu'il est susceptible d'augmenter le degré du bloc et de causer des impulsions ectopiques supplémentaires.

*
**

D. — RECHERCHE D'UN RETENTISSEMENT DE L'HYPOMAGNESEMIE SUR L'E.C.G.

Les solutions de Ringer habituellement utilisées pour la perfusion des cœurs isolés contiennent en règle des sels de magnésium. Mais l'emploi de solutions qui en sont dépourvues n'amène, en fait, aucune modification appréciable.

Le rein artificiel qui est capable de donner des modifications rapides et contrôlées des électrolytes du plasma a permis à Dantzig et Walker (92) d'étudier les effets sur l'électrocardiogramme du chien d'une chute importante, brutale et isolée du taux plasmatique du magnésium. Ils parviennent en privant de sels magnésiens le bain de dialyse à faire tomber la magnésémie plasmatique de six chiens de 1,8 mEq/l à 0,5 mEq/l. Or, malgré ce chiffre très bas, ils n'observent aucun changement notable des tracés électriques hormis quelques modifications de l'onde T dont on sait la variabilité chez le chien.

Nous avons de notre côté dans le service du Professeur Hamburger, eu l'occasion d'enregistrer les électrocardiogrammes de malades soumis à une application de rein artificiel et chez qui l'épuration avait été si rapidement efficace que le taux de magnésium plasmatique était tombé en dessous de la normale. Cependant en comparant ces tracés avec les électrocardiogrammes pré-opératoires et après avoir éliminé les modifications qui pouvaient être appliquées par le rajustement de la calcémie et de la kaliémie, nous n'avons pas observé de changement électrique attribuable à l'hypomagnésémie obtenue. Il faut néanmoins observer que cette dernière ne descendait en aucun cas en dessous de 0,9 mEq/l.

INTERPRÉTATION DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE DU MAGNÉSIUM SUR L'APPAREIL NEURO-MUSCULAIRE

Lors des expériences de surcharge, l'effet de l'ion magnésium semble s'exercer surtout à la périphérie sur la jonction neuro-musculaire et sur la transmission synaptique des ganglions sympathiques. L'action centrale est plus difficile à analyser ; elle semble d'ailleurs, on l'a vu, rester au second plan.

I. — ACTION SUR LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE : EFFET « CURARISANT » DU MAGNESIUM

Dès 1867, Jolyet et Cahours avaient constaté que la paralysie des mouvements volontaires et réflexes observée lors de la surcharge en magnésium s'accompagne d'une conservation de l'excitabilité musculaire, alors que l'excitation du nerf moteur n'entraîne plus de contraction du muscle. « On ne peut s'empêcher, écrivaient-ils, de comparer l'action du sulfate de magnésium, à l'action propre du curare ». Depuis, la physiologie de la jonction neuro-musculaire est mieux connue et les études pharmacologiques ont permis de préciser l'existence de divers types de blocage de celle-ci. Ces travaux et en particulier la connaissance et l'analyse du mode d'action des substances dites « anticholinestérasiqes » ont même fourni des arguments qui paraissent à beaucoup définitifs en faveur de la théorie humorale de la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses.

Pour permettre un exposé plus clair de l'action du magnésium sur la transmission neuro-musculaire, il nous a paru utile de donner au préalable un aperçu bref et schématique des données en fonctions desquelles l'action du magnésium a été interprétée.

Rappelons que l'on distingue dans la transmission de l'influx nerveux à la plaque motrice, deux phénomènes, ou groupe de phénomènes successifs :

1^o L'activité des extrémités du neurone aboutissant à la libération de l'intermédiaire : l'acétylcholine.

2^o La réaction de l'acétylcholine avec les éléments récepteurs, sous neurax, de la plaque motrice, aboutissant à la genèse du potentiel de plaque.

Ils précèdent le 3^e phénomène, de nature vraisemblablement électrique : la transmission du potentiel de plaque à la fibre musculaire.

C'est la perturbation de l'un ou de l'autre des deux premiers actes de la transmission neuro-musculaire qui peut amener l'apparition d'un blocage

de la jonction myo-neurale, en l'absence d'un trouble de l'excitabilité propre du muscle et du nerf.

La connaissance de systèmes enzymatiques tissulaires susceptibles d'hydrolyser l'acétylcholine, les *cholinestérases*, et de substances pharmacologiques capables d'inhiber, de façon réversible ou non, leur action, les *anticholinestérases*, a fourni des moyens d'étude précieux du rôle que joue l'acétylcholine dans la transmission neuro-musculaire.

Parmi les anticholinestérases, l'on distingue les inhibiteurs réversibles, susceptibles d'être éliminés par dialyse, et les inhibiteurs irréversibles qui semblent léser définitivement la molécule de cholinestérase. Les substances des deux groupes semblent cependant se fixer au même point de la molécule active de l'enzyme ; elles peuvent entrer en compétition réciproque.

Les mieux connues des substances du premier groupe sont la *physostigmine* ou *ésérine*, la *prostigmine* ou *néostigmine* et certains esters organophosphorés.

D'autres inhibiteurs organophosphorés ont une action irréversible. C'est le cas du diisopropylfluorophosphate et des trilons, gaz de combat de grande volatilité.

La transmission neuro-musculaire peut être inhibée, par des substances pharmacologiques suivant plusieurs mécanismes.

a) Par un défaut de formation ou de libération d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses.

b) Par un trouble dans la réaction de l'acétylcholine avec ses récepteurs de la plaque motrice entraînant une diminution de la sensibilité de la plaque à l'acétylcholine. Les travaux des pharmacologistes distinguent, à cet égard, deux groupes de substances paralysantes de la jonction, suivant qu'elles agissent :

— par déplacement de l'acétylcholine en entrant en compétition avec elle vis-à-vis des récepteurs de la plaque motrice. Le type de ces substances est la *d-tubocurarine*.

— par dépolarisation de la plaque motrice et de la partie toute voisine de la membrane musculaire ; l'acétylcholine perd son rôle d'intermédiaire en présence d'une plaque déjà dépolarisée. Le type de ces substances est l'*iodure de décaméthonium*.

L'on peut, enfin, concevoir l'existence de blocs par activation de la cholinestérase et, par conséquent, hydrolyse exagérée de l'acétylcholine.

Caractères propres des différents types de bloc neuro-musculaire : a) Les blocs neuro-musculaires par défaut de formation ou de libération de l'acétylcholine se prêtent mal à l'analyse physiologique et pharmacologique. Il semble que c'est à ce mécanisme qu'est due l'action des toxines botuliniques et, partiellement tout au moins, l'effet du magnésium. La démonstration de l'appartenance d'un bloc à ce type peut, on le verra, être faite, au niveau de la jonction neuro-musculaire ou d'une synapse ganglionnaire, sur les critères suivants :

— diminution de la quantité d'acétylcholine libérée par stimulation de l'élément nerveux préjonctionnel, le dosage étant fait sur préparation éserinée, ce qui empêche l'action de la cholinestérase.

— persistance de l'excitabilité de la plaque par application locale d'acétylcholine.

b) Les caractères des blocs curariques vrais, dont le plus typique est celui qu'entraîne la *d-tubocurarine* sont les suivants :

Tableau de paralysie neuro-musculaire pure, identique dans toutes les espèces et avec tous les muscles ; ne s'accompagnent pas, même à son tout début, de potentiation des secousses musculaires provoquées ou de contracture.

Impossibilité du maintien de la contraction tétanique par le muscle partiellement curarisé. Pour un muscle légèrement curarisé, la tension développée peut être, initialement comparable à celle d'un muscle normal, mais elle tombe vite à un niveau bien inférieur. Lorsque l'on augmente la dose de curare et la fréquence de la stimulation tétanisante, la secousse initiale reste encore vigoureuse mais les tensions ultérieures deviennent de plus en plus faibles.

L'adrénaline, l'acétylcholine, le potassium, l'asphyxie sont des antagonistes de l'action du curare. Il en est de même des anti-cholinestérases qui augmentent le taux local d'acétylcholine au niveau de la plaque et inversent ainsi la compétition entre curarisants et acétylcholine au bénéfice de cette dernière.

L'action du curare s'additionne avec celle de l'anesthésie à l'éther, de l'atropine à haute dose, des autres substances curarisantes. Par contre, le curare diminue l'effet des substances dépolarisantes de la plaque motrice s'il est administré avant elles et l'inverse s'il est administré après.

c) Les caractères des blocs neuro-musculaires par dépolarisation de la plaque terminale (type décéméthonium), sont moins faciles à limiter par des caractères expérimentaux précis. Les caractères suivants peuvent être opposés à ceux des blocs par compétition, de type curare :

— Le bloc est précédé par une brève période de fasciculations spontanées et de potentiation des contractions provoquées. Si l'on n'utilise que de faibles doses de décéméthonium, on peut n'observer que cette action stimulante. Injectées par voie artérielle, de telles quantités peuvent, comme l'acétylcholine, déclencher une secousse musculaire.

— D'autre part, si l'on n'emploie que de faibles doses de décéméthonium, un téтанos peut être maintenu à sa tension initiale pendant toute la durée de la stimulation. A l'inverse de celle du curare, l'inhibition prédomine sur les stimulations de basse fréquence.

— Le potassium, l'adrénaline, les anticholinestérases n'ont pas d'action antagoniste de celle du décéméthonium ; l'adrénaline et la prostigmine prolongent au contraire le bloc.

Mais les blocs de type curare et les blocs de type décéméthonium ont, entre eux, des caractères communs, qui les opposent aux blocs par diminution de synthèse ou de libération d'acétylcholine. Ces caractères sont les suivants :

— La quantité d'acétylcholine libérée par stimulation nerveuse et dosée en présence d'ésérine, est normale.

— La sensibilité du muscle à l'acétylcholine injectée par voie intra-artérielle ou appliquée au niveau de la plaque motrice est diminuée.

INTERPRÉTATION DES EFFETS DU MAGNÉSIUM SUR LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE.

L'ion magnésium :

- diminue la sensibilité de la plaque motrice,
- diminue l'excitabilité de la fibre nerveuse et de la fibre musculaire,
- semble activer la cholinestérase,
- diminue au niveau de la jonction neuro-musculaire la quantité d'acétylcholine libérée.

1. — Diminution de la sensibilité de la plaque.

Engback (121) a montré que le magnésium diminue la sensibilité de la plaque motrice à l'acétylcholine ; ce qui le rapproche du curare. Mais les discordances entre les effets des deux substances sont telles que l'on ne peut conclure à une identité des modes d'action.

Boyd et Brosnan (46) ont étudié les résultats d'une stimulation téтанique sous l'effet du magnésium et du curare. Après une stimulation unique et inefficace, on observe dans les deux cas une facilitation. Mais au cours d'une stimulation téтанique, le magnésium n'entraîne qu'une diminution modérée de l'amplitude des contractions successives, tandis que le curare la fait baisser rapidement. L'effet du magnésium se rapproche ici, de celui du décéméthonium.

De même Naess (309), par examen myographique de préparation neuro-musculaire de lapin, a montré que le magnésium entraînait une inhibition prédominante sur les stimulations de basse fréquence, alors que les stimulations tétaniques sont transmises.

Hutter et Kostial (219) ont établi que la transmission synaptique au niveau du ganglion cervical supérieur de chat est électivement bloquée par le magnésium pour des stimuli de basse fréquence. Au contraire, la curarisation partielle inhibe surtout le maintien de la contraction tétanique ; la réponse aux stimuli de basse fréquence étant à peine réduite. Cette transmission ganglionnaire est une liaison cholinergique, comme la jonction neuro-musculaire.

En résumé, si le magnésium paraît diminuer, comme le curare, la sensibilité de la plaque motrice à l'acétylcholine, il semble que ce soit par un mécanisme différent. A l'égard des stimulations de fréquence variable, le magnésium se comporte plutôt comme le décaméthonium que comme le curare. Cependant la dépolarisation de la plaque motrice n'est pas, comme dans le cas du décaméthonium, la cause du bloc ainsi que l'ont montré Del Castillo et Engbaek par mesure directe du potentiel de surface du muscle sartorien.

En fait, l'effet du magnésium semble déborder la simple réduction de la sensibilité de la plaque motrice à l'acétylcholine.

2. — Le magnésium diminue l'excitabilité de la fibre nerveuse et de la fibre musculaire à l'acétylcholine. Mais, on l'a vu le bloc neuro-musculaire apparaît avant que ne soit déprimée de façon nette l'excitabilité des nerfs et du muscle.

3. — Le magnésium semble activer la cholinestérase.

C'est du moins ce qu'a observé Nachmansohn (307) avec la cholinestérase vraie de l'organe électrique du poisson torpille. Les concentrations de magnésium employées ne dépassent pas ici 2 millimolécules $\text{o}/_{100}$ et sont plus proches des concentrations physiologiques que de celles qui dépriment l'activité neuro-musculaire dans la narcose magnésienne. Del Castillo et Engbaeck (96) ont montré que, dans un broyat de muscle de grenouille, une concentration de magnésium de 15 millimolécules par litre augmente de 2 à 4 fois l'activité de la cholinestérase. Mendel, Mundell et Strelitz (289) ont obtenu également un effet d'activation sur la cholinestérase avec le magnésium, mais il s'agit de la cholinestérase sérique ou pseudocholinestérase différente de la cholinestérase vraie du tissu nerveux.

4. — Enfin le magnésium diminue, au niveau de la jonction neuro-musculaire et des jonctions synaptiques des ganglions sympathiques, la quantité d'acétylcholine libérée par stimulation nerveuse.

Hutter et Kostial ont démontré directement cette diminution de la production d'acétylcholine par les terminaisons sympathiques pré-ganglionnaires, en perfusant le ganglion cervical supérieur par la méthode de Perry, avec des solutions de teneur variable en magnésium. L'acétylcholine libérée par la stimulation du tronc cervical sympathique pré-ganglionnaire est dosée par la mesure de la pression artérielle du chat chloralosé éviscéré. Ils observent ainsi que l'addition de 10 mM $\text{o}/_{100}$ de magnésium réduit de 10 à 40 % le débit de l'acétylcholine et que l'addition de 15 mM le réduit de 50 %.

Pour Del Castillo et Engbaek (96), l'antagonisme magnésium-calcium s'exerce à l'égard de la libération de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses. En effet Del Castillo et Stark (98) ont montré qu'une augmentation de la teneur en calcium du milieu augmente la quantité d'acétylcholine libérée.

Par contre la sensibilité de la plaque terminale à l'acétylcholine ne semble pas être affectée par l'ion calcium, tout au moins aux doses suffisantes pour lever le bloc de la jonction provoqué par le magnésium. Enfin le calcium n'a pas d'effet sur l'activité cholinestérasique du broyat musculaire.

Le calcium a un effet antagoniste sur la narcose magnésienne et plus précisément, sur le blocage des transmissions synaptiques ganglionnaire et neuromusculaire par le magnésium. Or, parmi les phénomènes élémentaires ci-dessus étudiés, il ne se montre antagoniste du magnésium que vis-à-vis de la libération d'acétylcholine par les éléments nerveux présynaptiques. C'est un argument de plus pour penser que la réduction de la sécrétion d'acétylcholine joue un rôle majeur dans la dépression globale des jonctions neuro-musculaires observées sur l'animal entier sous l'influence du magnésium.

Les mécanismes qui entrent en jeu dans cette libération de l'acétylcholine par les terminaisons présynaptiques sont vraisemblablement multiples. On peut penser que la réduction de cette sécrétion sous l'effet du magnésium est due à l'une des altérations suivantes :

- inhibition de la synthèse de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses ;
- trouble de la perméabilité des terminaisons du neurone empêchant la sécrétion de l'acétylcholine ;
- trouble de la transmission de l'influx nerveux portant non sur l'activité électrique du neurone mais sur la transmission de celle-ci aux systèmes qui synthétisent l'acétylcholine et la libèrent.

Nous étudierons successivement chacun de ces mécanismes :

a) *Action du magnésium sur la synthèse de l'acétylcholine.*

Mann, Tennenbaum et Quastel (269) sur des tranches de cerveau de rat, Northrop avec des fragments de tissu cérébral ont observé une inhibition de la synthèse de l'acétylcholine sous l'effet du magnésium. Une augmentation de la concentration en calcium du milieu aurait un effet identique. Ces résultats ont été acquis sur des préparations où persistent des structures cellulaires et il est vraisemblable que l'action inhibitrice des cations bivalents s'exerce sur la perméabilité de la membrane.

Les expériences faites sur des extraits cérébraux où ne subsistent pas de structure cellulaire n'ont montré à Nachmansohn et Machado (308) et à Feldberg et Mann (131) qu'une action faible ou nulle de l'ion magnésium sur la synthèse de l'acétylcholine en présence d'A.T.P. Par contre, Feldberg et Hebb (130) ont mis en évidence une action favorisant le magnésium sur la synthèse de l'acétylcholine, activée par la présence de citrate. Le calcium a, ici, un effet inhibiteur. Tentant d'expliquer ces résultats paradoxaux, Engbaek (122) fait remarquer que, dans ces expériences, le taux optimum du magnésium pour la synthèse de l'acétylcholine est de 4 mM ∞ . Or, le magnésium se trouve à une concentration plus élevée dans le tissu nerveux. Il est donc possible qu'une augmentation de la teneur en magnésium du milieu extracellulaire et secondairement du milieu intracellulaire, ait un effet inhibiteur sur la synthèse de l'acétylcholine.

b) *Action du magnésium sur la perméabilité du neurone et sur l'activation des unités sécrétant l'acétylcholine.*

De nouveaux progrès dans la connaissance des mécanismes de sécrétion de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses ont été fournis par Fatt et Katz, avec leur méthode d'enregistrement des potentiels de plaque motrice.

Dans ces conditions, l'on peut mettre en évidence une activité électrique continue de la plaque motrice alors que le nerf n'est le siège d'aucun influx propagé. Cette activité est formée de variations de potentiels élémentaires dont chacune a les caractéristiques d'une activité post-jonctionnelle mais est d'amplitude très inférieure aux potentiels de plaque motrice qui surviennent en réponse à un influx nerveux. Ce sont les « potentiels de plaque motrice miniature » (e.p.p. miniature).

Les potentiels miniatures sont vraisemblablement dus à la libération spontanée de petites doses d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses lors des périodes de repos électrique du nerf.

L'amplitude de ces oscillations spontanées de potentiel n'est qu'un centième environ de celle que prend le potentiel de plaque en réponse à un influx nerveux. Fatt et Katz en concluent que l'appareil présynaptique qui sécrète l'acétylcholine est subdivisé en une centaine d'unités au moins, dont chacune peut opérer indépendamment du reste.

Si la structure présynaptique est subdivisée en un grand nombre d'unités capables d'entrer en action de façon indépendante, l'on conçoit que les variations dans la quantité d'acétylcholine libérée par chaque influx nerveux puissent s'effectuer selon deux mécanismes différents :

- par variation de la quantité d'acétylcholine sécrétée par chaque unité ;
- par variation du nombre des unités qui sont activées par l'influx nerveux ; la dose d'acétylcholine sécrétée par chacun d'eux restant fixe.

C'est ce dernier facteur qui semble avoir le plus d'importance. Quand la teneur en calcium du milieu ambiant est abaissée progressivement, les potentiels de plaque provoqués par un influx nerveux diminuent jusqu'à ne représenter qu'un petit nombre de fois les potentiels miniatures. Tout se passe comme si, en diminuant la teneur en calcium, l'on diminue le nombre des unités qui sécrètent de l'acétylcholine de façon synchrone, sous l'influence de l'influx nerveux. L'augmentation de la teneur en magnésium du milieu d'expérience a un effet identique à la diminution de la teneur en calcium ; elle entraîne une réduction de l'amplitude des potentiels miniatures. Cette réduction est due pour Del Castillo et Katz à l'effet post-synaptique « curarisant » du magnésium. Mais la sécrétion d'acétylcholine par les terminaisons du neurone au repos serait normale. Ainsi la surcharge en magnésium, comme la réduction de la teneur en calcium du milieu, diminuerait la quantité d'acétylcholine sécrétée par la terminaison présynaptique en réponse à un influx nerveux mais serait sans action sur la sécrétion de repos.

Del Castillo et Katz suggèrent que l'influx nerveux peut libérer l'acétylcholine à partir d'un précurseur calcique inactif. La sécrétion spontanée par le neurone au repos aurait un mécanisme différent, ou tout au moins ne ferait pas intervenir un précurseur calcique. Dans le premier cas seulement, la baisse du taux de calcium ambiant pourrait diminuer la quantité du précurseur utilisable : l'excès de magnésium aurait un effet identique en entrant en compétition avec le calcium dans la formation de ces molécules complexes.

II. — ACTION DU MAGNESIUM SUR LE NEURONE ET LE MUSCLE

Ce n'est que pour des doses très supérieures à celles qui suppriment la transmission neuro-musculaire que le magnésium entraîne un blocage de la conduction dans le nerf ou une diminution de l'excitabilité électrique du muscle.

L'analyse expérimentale fournit sur le mécanisme de cette action dépressive quelques données que nous citerons brièvement :

1° L'effet du magnésium sur le *potentiel de repos* est très discret ou nul. Lorente De No (252) n'a observé avec une concentration de 20 millimolécules o/100 de chlorure de magnésium qu'une légère augmentation initiale du potentiel de repos du nerf, suivie d'une diminution également discrète. Le calcium a un effet de même sens.

De même Del Castillo et Engbaek (96) n'ont pas observé de modification

significative du potentiel de repos de la fibre musculaire du sartorien de grenouille, en la passant d'une solution de Ringer sans magnésium dans une solution qui en contient 15 millimolécules par litre.

2° Il ne semble pas que le magnésium modifie l'ampleur et la durée du *potentiel d'action* du neurone. Laget et Lundberg (239) ont cependant observé que le magnésium, comme le calcium, abaisse l'optimum thermique pour lequel le potentiel d'action a une hauteur maxima.

3° Le magnésium diminue l'*excitabilité électrique* de la fibre musculaire. Dans les expériences de Del Castillo et Engraek, l'emploi d'un liquide contenant 25 millimolécules de magnésium par litre fait passer le « seuil moyen de dépolarisation » pour lequel naît un potentiel propagé, de 34,5 mVolt à 53,7 mVolt. L'ion calcium n'est pas antagoniste du magnésium. Au contraire, Katz a montré que le calcium augmente le seuil électrique de la membrane musculaire.

Du point de vue théorique, cette diminution de l'excitabilité électrique, sans modification du potentiel de repos, peut être due à une variation d'un ou plusieurs facteurs élémentaires. Ici l'on ne peut pousser plus loin l'analyse de l'action du magnésium. Cependant il est assez vraisemblable, étant données sa lente diffusion dans les cellules et son analogie d'action avec le calcium sur l'excitabilité, que le magnésium agit sur la membrane. Il influencerait la perméabilité sélective aux ions, des membranes de la fibre musculaire et du neurone. Pour Gordon et Welsh (151), le magnésium comme le calcium maintiendrait la stabilité de la membrane. Lors du passage de l'influx, les ions calcium seraient libérés, augmentant la perméabilité de la membrane. La recharge en ions calcium de celle-ci amènerait un potentiel de repos stable. Le magnésium serait capable de remplacer par compétition le calcium de la membrane. Mais il ne pourrait être aussi facilement libéré lors du passage de l'influx nerveux. Il y aurait alors entrave aux mouvements des ions à travers la membrane. Or, on sait que ceux-ci accompagnent et probablement conditionnent la dépolarisation et la repolarisation. L'augmentation de la teneur en magnésium des liquides extracellulaires entraînerait, par ce mécanisme, la narcose magnésienne. L'injection d'un excès d'ion calcium, renversant la compétition au profit de ce cation rétablirait le jeu normal de la perméabilité.

III. — L'ACTION DU MAGNESIUM SUR LE SYSTEME AUTONOME

Elle est analogue à celle qu'exerce le magnésium sur le système neuromusculaire volontaire. Ce cation semble avoir une action dépressive élective sur la transmission cholinergique des jonctions ganglionnaires autonomes. En un mot, il a un pouvoir ganglioplégique.

1. — ACTION GANGLIOPLÉGIQUE DU MAGNÉSIUM.

La surcharge en magnésium agit à la fois :

a) en diminuant la sensibilité des éléments post-synaptiques à l'acétylcholine, comme le montrent les expériences de Hazard et coll. (185, 189) qui observent que le magnésium s'oppose aux effets nicotiniques de l'acétylcholine et celles de Stanbury (360) qui constate que l'injection intra-artérielle de chlorure de magnésium dans le ganglion cervical supérieur diminue la sensibilité du ganglion à l'acétylcholine et au potassium.

b) en réduisant la sécrétion d'acétylcholine par les éléments présynaptiques

comme l'ont démontré Hutter et Kostial au cours d'expériences de perfusion (219). Cette priorité est inhibée par l'ion calcium (voir p. 73).

L'action dépressive du magnésium sur l'adréalinosecrétion est à rapprocher de son action ganglioplégique, la médullosurrénale se comportant comme un ganglion sympathique.

2) ACTION DU MAGNÉSIUM SUR LES TERMINAISONS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME.

Le magnésium contrarie l'action muscarinique de l'acétylcholine dans les territoires où le parasympathique a un effet stimulant. Ainsi le magnésium réduit la hauteur des contractions de l'intestin isolé, provoquées par l'acétylcholine. En revanche, il remplace cette action muscarinique là où le parasympathique a un effet inhibiteur.

En conclusion, il semble que le magnésium ne puisse être classé dans aucun des groupes de substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome : sympathomimétiques ou sympatholytiques, parasymphatomimétiques ou parasymphatholytiques.

Son action dépressive générale sur l'excitabilité neuro-musculaire s'exerce sur les effecteurs musculaires du système autonome et en général sur les récepteurs post synaptiques des ganglions. Le magnésium favorise l'effet du nerf autonome lorsque celui-ci a un effet paralysant, le déprime lorsqu'il a un effet stimulant.

IV. — SUBSTANCES ANTAGONISTES DU MAGNESIUM

Ce que l'on sait des rapports qui existent entre le magnésium et l'acétylcholine permet d'expliquer les antagonismes observés entre le cation et les substances appartenant au domaine cholinergique.

L'ésérine et la prostigmine atténuent ou suppriment « la narcoose magnésienne » (44, 55, 224).

Le magnésium supprime les effets muscariniques stipulant de la pilocarpine en particulier la bronchoconstriction (175).

Enfin, le sulfate de magnésie a été utilisé pour traiter l'intoxication par le tétraéthylpyrophosphate (T.E.P.P.) qui est un anticholinestérasique de synthèse (304, 304 bis).

D'autre part l'effet curarisant du magnésium en fait l'antagoniste de substances contracturantes de la fibre lisse, telles l'histamine et le chlorure de baryum (175, 179).

CHAPITRE VI

ACTIONS MÉTABOLIQUES DU MAGNÉSIUM

L'ion magnésium est indispensable à de nombreux systèmes enzymatiques intracellulaires. A l'inverse, un excès de magnésium a, sur d'autres enzymes, un effet inhibiteur. Il est vraisemblable que ces propriétés observées *in vitro*, peuvent jouer un rôle dans les troubles constatés lors de la surcharge ou de la carence en magnésium. Les mécanismes de ces phénomènes restent très mal connus. Certes le magnésium est beaucoup plus abondant dans les cellules que les autres métaux activateurs des métallo-enzymes qui n'existent souvent qu'à l'état de traces. Mais on ignore dans quelle proportion le cation est lié aux protéines de structure, ou libre et susceptible d'être actif dans le jeu des enzymes. Aussi il est difficile d'apprécier le rôle que peuvent jouer des variations du magnésium cellulaire qui restent d'ailleurs beaucoup plus lentes et plus discrètes que celles du magnésium extracellulaire.

On ne dispose pas d'expérimentation *in vivo* dont on puisse rapporter sûrement les résultats à un système enzymatique ou à une structure cellulaire simple. Comme pour les autres métalloenzymes, il est difficile de passer des expériences de carence métallique à la démonstration d'une lésion biochimique précise.

On a déjà vu que les variations de concentration de l'ion magnésium jouent probablement un rôle dans la synthèse de l'acétylcholine, peut-être en activant la cholineacétylase. Le magnésium active aussi le coenzyme I, diverses déhydrogénases, carboxylases et peptidases et surtout les systèmes enzymatiques dont les substrats comportent un groupement phosphate, en particulier les *phosphatases* (11, 380).

Il a, comme le calcium, un effet activant sur les phosphatases alcalines du rein et de la muqueuse intestinale (74).

Il serait nécessaire à l'action de la phosphorylase qui catalyse la réaction :
 $\text{Glucose} - 1 - \text{phosphate} \rightleftharpoons \text{glycogène} + \text{phosphate}$. Pour Franke, l'injection de sels de magnésium favorise la glycogénèse hépatique (140).

Le magnésium a aussi un rôle activant (ou inhibiteur) sur des enzymes transporteurs de groupements phosphates. C'est le cas, on le verra, des A.T.P. ases et de la myokinase musculaire.

Enfin le magnésium est indispensable à l'activité de la properdine, facteur humoral naturel de défense de l'organisme.

On envisagera plus particulièrement quelques faits expérimentaux et cliniques où l'action du magnésium peut s'exercer sur des phénomènes enzymatiques :

- 1) l'activité thyroïdienne,
- 2) le métabolisme glucidique,
- 3) le métabolisme de base,
- 4) la contraction musculaire.

1) Magnésium et activité thyroïdienne :

Le magnésium inverse l'effet de la thyroxine et de la triiodothyronine sur les réactions de phosphorylation oxydative (12).

Fels, Simpson et Evans ont, d'autre part, montré que le magnésium stimule les phosphatases alcalines de la thyroïde des rats hypophysectomisés. Cet effet stimulant n'existe pas chez les animaux à hypophyse intacte ou chez les animaux hypophysectomisés ayant reçu de l'hormone thyrotrope. Aussi Fels et coll. suggèrent que le contrôle hypophysaire de l'activité thyroïdienne pourrait s'exercer par l'intermédiaire d'activateurs métalliques. Ainsi les variations du magnésium cellulaire, périphérique ou thyroïdien pourraient influencer l'activité thyroïdienne.

2) MAGNÉSIUM ET MÉTABOLISME GLUCIDIQUE :

Le magnésium semble influencer, en divers points, les réactions d'anabolisme et de catabolisme du métabolisme glucidique.

Au cours des expériences de surcharge, nous avons pu vérifier l'effet hyperglycémiant de fortes doses de magnésium. La flèche d'hyperglycémie peut atteindre et dépasser 2 g %; elle varie approximativement de façon parallèle à la magnésémie.

Cet effet hyperglycémiant a déjà été constaté par Burnett (63), par Lang et Rigo (240), par Underhill (386), par Hazard et Vaille (186), par Saunders (340), par Corkill et Ennor (84).

Il est à rapprocher de l'effet hyperglycémiant du curare déjà observé par Claude Bernard.

Plusieurs mécanismes peuvent être en cause, isolément ou simultanément :

- diminution de consommation du glucose par action directe du magnésium sur le catabolisme glucidique.
- mobilisation des réserves glycogéniques.
- réduction de la ventilation pulmonaire entraînant une hyperadrénalinémie post-asphyxique, ou hypotension artérielle agissant par le même phénomène.

Nous discuterons successivement chacun de ces mécanismes :

a) Bien qu'il soit difficile de passer des expériences *in vitro* à l'effet global observé *in vivo* au cours des expériences de surcharge, il n'existe aucun argument qui permette de suspecter une diminution de l'utilisation du glucose ou l'inhibition d'un des systèmes enzymatiques du catabolisme glucidique.

Par contre, le magnésium a un effet favorisant sur plusieurs d'entre eux : Il joue un rôle dans l'isomérisation de l'acide phospho-2-glycérique en acide

pyruvique. Cette réaction intermédiaire du catabolisme du glucose est catalysée par l'énolase, métalprotéine contenant du magnésium. C'est par inhibition de l'énolase que le fluorure bloque la glycolyse. Cette inhibition nécessite *in vitro* la présence de phosphate inorganique, elle est vraisemblablement due à la formation d'un complexe fluorophosphomagnésien qui soustrait le magnésium à l'activité diastasique.

b) De même les faits expérimentaux observés *in vitro* ne permettent pas de penser que le magnésium diminue les réserves glycogéniques du foie et du muscle. Au contraire les travaux de Buchanan, Hastings et Nesbett (59), de Platner et coll. (324) montrent que l'élévation du taux du magnésium dans le milieu de réaction augmente la synthèse du glycogène hépatique et musculaire. Franke a constaté *in vivo* chez le lapin une augmentation du glycogène hépatique après injection de faibles quantités de magnésium (140). Cette action est peut-être en rapport avec l'effet favorisant du cation sur la réaction phosphorylasique.

Il semble cependant que l'hyperglycémie observée avec des doses importantes de magnésium soit due à une stimulation sympathique. Elle ne se produit pas en effet après injection d'ergotamine ou d'ergotoxine (186). La sécrétion d'adrénaline pourrait jouer un rôle. En effet Corkill et Ennor n'ont pas retrouvé d'hyperglycémie après injection de magnésium à l'animal surrénalectomisé. Mais cette adrénalinosécrétion n'est pas tout car, dans les expériences de Hazard, l'hyperglycémie a été obtenue chez 4 lapins ayant subi une surrénalectomie bilatérale.

c) Enfin, les troubles respiratoires qu'entraînent de fortes doses de magnésium ont été regardés comme responsables de l'hyperglycémie. Cependant dans nos expériences, comme dans celles de Hazard, celle-ci se produit encore chez l'animal soumis à la respiration artificielle. En revanche, il est vraisemblable que l'hypotension considérable qu'entraîne l'hypermagnésémie est partiellement responsable de la stimulation sympathique et de l'hyperglycémie.

3) MAGNÉSIUM ET MÉTABOLISME DE BASE :

L'administration progressive de gluconate de magnésium au rat entraîne une chute du métabolisme de base (27) et on a pu utiliser en expérimentation les sels de magnésium comme agents hibernateurs (31).

Chez l'animal hiberné, la magnésémie s'élève tandis que l'élimination urinaire du cation diminue, le taux du magnésium plasmatique revient ensuite à la normale au réveil (221, 333, 366).

Des observations similaires ont été faites chez l'homme ; on a signalé une élévation de la magnésémie au cours du sommeil naturel, de l'hibernation et de l'anesthésie (321). Heagy et Burton ont tenté d'établir une relation entre le taux du magnésium plasmatique et la température centrale de l'homme (191).

Le mécanisme d'action du magnésium sur le métabolisme est discuté ; pour certains le cation a un effet direct sur le centre thermo régulateur (163) ; pour d'autres, sa zone d'activité est essentiellement le domaine enzymatique. En fait, d'après de récentes expériences de déplétion magnésienne qui ont

montré une augmentation de la température centrale chez l'animal carencé, il semble que l'action métabolique du cation soit secondaire à son pouvoir dépressif sur l'hyperexcitabilité et l'activité neuro-musculaire (38, 39, 228).

4) MAGNÉSIUM ET CONTRACTION MUSCULAIRE (23, 45, 48, 49, 50, 111, 123, 152, 234, 297, 298, 372, 381, 385).

Le magnésium a un rôle dans le jeu des protéines contractiles et dans les rapports qui les unissent aux systèmes énergétiques du muscle.

Engelhardt et Ljubimova ont montré que les préparations de myosine ont la propriété d'hydrolyser les liaisons phosphates terminales de l'A.T.P., libérant ainsi de l'énergie utilisable pour la contraction musculaire. D'autre part, l'addition d'A.T.P. à des filaments de myosine augmenterait, *in vitro*, leur extensibilité. L'action A.T.P. asique de la myosine pourrait être, ainsi, le lien entre l'énergie chimique et l'énergie mécanique développées par le muscle. Or l'activité enzymatique de la myosine est activée par le calcium et inhibée par le magnésium.

Mais il s'agit là de phénomènes observés *in vitro* et dont la signification reste douteuse malgré des faits assez voisins observés par Szent-Gyorgyi.

Il n'est pas démontré que l'A.T.P. soit la réserve énergétique qui est utilisée lors de la contraction musculaire proprement dite. Il semble d'autre part que la plus grande partie des phosphates libérés dans le muscle à partir de l'A.T.P., le soit par des systèmes diastasiques autres que l'A.T.P. ase de l'actomyosine. Kielley et Meyerhof ont récemment décrit une autre enzyme, sarcoplasmique, qui serait responsable de la plus grande partie de l'activité A.T.P. asique du muscle. Elle serait activée par le magnésium et inhibée par le calcium. Ainsi, le muscle squelettique contiendrait 2 systèmes enzymatiques libérant de l'énergie à partir de l'A.T.P. et sur lesquels les ions Ca^{++} et Mg^{++} auraient une action inverse. En regard de l'activité A.T.P. asique des myofibrilles et des variations d'extensibilité ou de réfraction simultanément observées, les taux favorisants ou inhibiteurs optima de magnésium et de calcium sont assez variables suivant la nature de la préparation à laquelle on s'adresse.

Le problème du mécanisme de la relaxation musculaire a récemment suscité des travaux qui ont montré le rôle d'un facteur encore mal connu, le facteur de Marsh qui serait, pour Bendall, identique à la myokinase. Le magnésium à la concentration de 2 à 10 millimolécules par litre serait indispensable à l'action du facteur de Marsh, le calcium aurait un effet antagoniste. Bozler a également montré que le magnésium favorise l'allongement sous l'action du pyrophosphate, de fibres musculaires préalablement contractées.

Enfin, il faut citer l'hypothèse de Tsao pour qui le magnésium jouerait, dans le muscle, un rôle essentiel, grâce à sa position dans les molécules d'actine. Il pourrait lier entre eux les groupements prosthétiques des monomères d'actine et prendre ainsi une part majeure dans la constitution des filaments et dans leur interaction avec la myosine.

CHAPITRE VII

CONSÉQUENCES DES VARIATIONS DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE : ESSAI D'INTERPRÉTATION GÉNÉRALE

Dans le but de synthétiser les diverses notions qui précèdent on reprendra successivement les points suivants :

— Effet d'une élévation du taux du magnésium des liquides extracellulaires.

— Effet éventuel d'une diminution ou d'une suppression du magnésium extracellulaire.

— Effet des modifications du magnésium cellulaire.

— Antagonisme ionique entre le magnésium d'une part, le potassium et le calcium d'autre part.

— Interprétation des résultats obtenus dans l'étude de l'action du magnésium sur l'électrocardiogramme.

1) EFFET D'UNE ÉLÉVATION DU TAUX DU MAGNÉSIUM EXTRA-CELLULAIRE.

Le magnésium diffuse lentement dans les cellules, ce qui amène à penser que les effets observés dans les minutes qui suivent une injection de sels de magnésium sont en rapport direct avec la concentration extra-cellulaire, le taux du magnésium cellulaire n'ayant guère eu le temps de se modifier. Ces effets sont vraisemblablement dus à l'action du magnésium sur la membrane ou sur certaines structures cellulaires particulièrement perméables.

Sans examiner à nouveau les résultats de cette action on appellera seulement le pouvoir inhibiteur du magnésium sur la sécrétion d'acétylcholine par les éléments nerveux présynaptiques des jonctions cholinergiques, et son action dépressive sur l'excitabilité des fibres nerveuses et musculaires.

2) EFFET ÉVENTUEL D'UNE DIMINUTION DU MAGNÉSIUM EXTRACELLULAIRE.

Les expériences sur des systèmes isolés : nerf sciatique, muscle cnémien de grenouille, ganglion cervical supérieur semblent indiquer que l'emploi en expérimentation d'une solution de Ringer-Locke sans magnésium permet néanmoins un fonctionnement normal du muscle, du neurone et des synapses neuro-musculaires et ganglionnaires. De même l'électrogramme et le myogramme du muscle papillaire sont identiques avec des solutions de Locke dépourvues de magnésium ou en contenant une quantité physiologique.

Il semble donc que la baisse isolée du magnésium extra-cellulaire ne s'accompagne d'aucun trouble de l'excitabilité neuro-musculaire.

3) EFFET DES VARIATIONS DU MAGNÉSIUM CELLULAIRE.

Dans les expériences de carence et probablement aussi en clinique humaine, on observe des états d'hyper-excitabilité qui s'accompagnent d'une baisse du magnésium extra-cellulaire et vraisemblablement aussi du magnésium cellulaire étant donné la durée du déséquilibre qui aboutit à ces états. Il semble que ce soit à la baisse du magnésium cellulaire qu'il faille rapporter l'hyperexcitabilité.

4) LES ANTAGONISMES IONIQUES.

a) *Antagonisme calcium-magnésium.*

L'injection de calcium supprime la narcose magnésienne et provoque le réveil. Cette constatation, faite en 1908 par Meltzer et Auer, est le premier exemple d'antagonisme ionique étudié *in vivo* et demeure un des plus spectaculaires.

C'est essentiellement au niveau des synapses cholinergiques que le calcium s'oppose au magnésium. Cet antagonisme semble porter plus particulièrement sur la sécrétion d'acétylcholine par l'élément nerveux présynaptique (cf. p. 73).

Le calcium au contraire, agit dans le même sens que le magnésium sur l'excitabilité de la membrane musculaire et, semble-t-il, de la sole musculaire, c'est-à-dire de la partie post-synaptique de la plaque motrice.

Dans les expériences de surcharge rapide *in vivo*, les effets du magnésium sur lesquels le calcium a un effet antagoniste : narcose magnésienne, hypotension artérielle, paralysie respiratoire, sont donc vraisemblablement dus à l'action du magnésium sur la transmission synaptique.

Enfin, à l'intérieur de la cellule, et en particulier de la cellule musculaire, on sait l'existence possible de compétitions entre l'ion calcium et l'ion magnésium, à l'égard des systèmes enzymatiques.

b) *Antagonisme magnésium-potassium.*

L'antagonisme entre le potassium et les ions bivalents est un phénomène biologique général.

Le potassium qui est présent partout où l'acétylcholine transmet l'influx nerveux, reste un facteur essentiel du fonctionnement des structures appartenant au domaine cholinergique. Ce que l'on sait de l'action anticholinergique du magnésium explique dans une certaine mesure son antagonisme avec le potassium, en particulier au niveau du système nerveux autonome et au cours des phénomènes de la contraction musculaire. On sait aussi que le magnésium diminue la sensibilité de la plaque motrice au potassium.

Cependant, le potassium n'est pas toujours un antagoniste du magnésium. Il est même difficile de prévoir l'existence d'une opposition ou d'une synergie entre les deux ions. L'ion potassium a des activités multiples sur l'excitabilité

neuromusculaire et la transmission de l'influx nerveux. D'autre part, le degré de la surcharge ou de la déplétion en potassium modifie le sens des perturbations élémentaires observées. C'est ainsi que sur les fibres musculaire et myocardique une légère surcharge en potassium extracellulaire augmente le potentiel de repos, alors qu'une forte surcharge le diminue. Tout ceci explique que le sens des rapports physiologiques entre le magnésium et le potassium soit très variable, puisqu'il dépend non seulement des phénomènes observés mais de la concentration à laquelle se trouve chaque électrolyte.

5) INTERPRÉTATION DE L'EFFET DE LA SURCHARGE EN MAGNÉSIUM SUR L'ÉLECTROCARDIOGRAMME.

On a vu dans le chapitre IV que l'effet du magnésium sur l'électrocardiogramme peut être très partiellement expliqué par son action sur le système nerveux extra-cardiaque. Celle-ci s'exerçant surtout sur les ganglions sympathiques, le blocage des influx cardio-accélérateurs au niveau des synapses ganglionnaires contribue à la bradycardie. L'action antagoniste du calcium sur cet effet « ganglioplégique » du magnésium explique que dans 6 cas sur 8 chez le chien, l'injection de calcium ait partiellement réduit la bradycardie.

Mais, l'essentiel de l'effet d'une surcharge en magnésium semble s'exercer sur la fibre myocardique elle-même.

Nous avons observés expérimentalement l'effet déresseur du magnésium sur l'activité automatique du sinus et des centres infrasinusaux, sur la conduction intra-auriculaire, auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire. Par contre, la surcharge en magnésium ne modifie pas, de façon appréciable, la morphologie ni la durée de l'onde de repolarisation, tout au moins tant que le ralentissement cardiaque n'est pas considérable.

Il est difficile de pousser plus loin l'analyse de tels phénomènes. De ces constatations faites *in vivo*, on peut cependant rapprocher les résultats des expériences récentes réalisées par enregistrement des potentiels de fibre myocardique isolée :

Hoffman et Suckling sur le muscle papillaire isolé ont montré que des variations de la teneur en magnésium de la solution de Tyrode entre 0 et 30 mEq par litre ne modifiait pas le potentiel de membrane (211). Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Engbaek et Del Castillo sur la fibre de sartorien de grenouille. Ce n'est pas en modifiant la polarisation de repos que le magnésium diminue l'excitabilité de la fibre musculaire.

Des expériences analogues effectuées sur le tissu myocardique de conduction par Corabœuf et Boistel (83) ont montré que l'activité électrique de ce tissu est continue. Dès la fin de la repolarisation, le potentiel de repos s'abaisse régulièrement jusqu'à ce qu'il atteigne un seuil auquel naît un potentiel d'action propagé. On a pu ainsi commencer à analyser le mode d'action des différents facteurs pharmacologiques ou physiques qui font varier le rythme autonome. Pour Weidmann, c'est en élevant ce seuil qu'une élévation de la teneur en calcium du milieu ambiant prolonge la dépolarisation lente spontanée inefficace qui constitue la diastole et ralentit le cœur. Le magnésium a vraisemblablement un effet analogue. Le fait que de façon générale, il diminue l'excitabilité sans modifier le potentiel de repos suggère d'ailleurs qu'il agit en élevant le seuil auquel naît le potentiel d'action.

Les explications que l'on pourrait fournir de l'action dépressive de l'ion

magnésium sur la conduction restent très hypothétiques. Tout au plus peut-on suggérer le rôle d'une diminution de l'amplitude des potentiels d'action qui naissent dans les centres rythmiques.

Enfin les méthodes d'enregistrement à l'aide de microélectrodes intracellulaires ont montré à Hoffman et Suckling que des variations de 0 à 30 milli-équivalents de magnésium dans la solution de Tyrode ambiante ne modifiait pas la durée ni la morphologie du potentiel d'action de la fibre de muscle papillaire. Or, c'est la durée du potentiel d'action de l'ensemble des fibres myocardiques qui se traduit sur l'électrocardiogramme ventriculaire par la durée de la systole électrique, c'est-à-dire par la longueur de l'espace QT. C'est la différence entre les potentiels d'action des couches sous-épicaire et sous-endocardique qui détermine la morphologie du segment ST de l'onde T. Ces résultats concordent donc avec les constatations faites *in vivo*. Ceci explique que nous n'ayons pu mettre en évidence, en expérimentation comme sur les E.C.G. humains, de modifications de l'onde de repolarisation sous l'effet de l'hypermagnésémie.

Il faut cependant signaler que, dans les expériences d'Hoffman et Suckling, l'effet du magnésium sur la durée du potentiel d'action ventriculaire peut être démontré lorsque la concentration en calcium du liquide de Tyrode est très faible ou nulle. La durée du potentiel d'action est alors très augmentée. Dans ce cas, l'ion magnésium a un effet analogue à l'ion calcium : sa suppression concomitante allonge encore le potentiel d'action dont la durée peut atteindre plusieurs secondes. Au contraire un excès de magnésium le raccourcit notablement. Tout se passe comme si les variations de la teneur en magnésium n'avaient d'effet qu'en présence d'une concentration très faible en ions calcium.

QUATRIEME PARTIE

VARIATION
DU TAUX DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE
EN PATHOLOGIE

CHAPITRE I

MODIFICATIONS DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE DANS LES AFFECTIONS RÉNALES

I. — NEPHRITES CHRONIQUES

Plusieurs auteurs ont étudié le taux du magnésium plasmatique au cours des néphrites chroniques. Leurs résultats ne sont pas absolument concordants. Si Becher (19), Watchorn et Mc Cance (403), Hirschfelder (201), Walker (399), Brookfield (54), Haury (180), ont publié plusieurs cas d'augmentation de la magnésémie au cours des néphrites chroniques, Denis et Hobson (101), puis Fishberg (134) ont nié l'existence de cette hypermagnésémie, et récemment Derot et Pignard (104) ont insisté sur son inconstance.

De façon à préciser la place qu'occupent les perturbations du magnésium plasmatique parmi les troubles électrolytiques de l'insuffisance rénale chronique, nous avons déterminé le taux de ce cation dans le plasma de 55 néphrites chroniques suivies dans le service du P^r Hamburger (Hôpital Necker, Paris). Cette étude permet de rapporter ici quelques données complémentaires sur la fréquence de l'hypermagnésémie et sur les relations éventuelles qui unissent ce trouble à l'intensité du déficit fonctionnel rénal d'une part, aux autres perturbations électrolytiques d'autre part.

Les 55 malades observés étaient atteints d'insuffisances rénales chroniques d'origines diverses : 31 glomérulo-néphrites chroniques, 11 néphrites interstitielles, 7 néphro-angioscléroses malignes, 5 reins polykystiques, une aplasie rénale congénitale.

Les dosages de magnésium plasmatique, effectués selon la méthode de Masson et coll. ont été hebdomadaires ou bihebdomadaires durant des périodes allant selon les cas de une à 16 semaines. Au total 367 mesures ont été pratiquées.

RÉSULTATS :

On rapportera successivement :

- 1) Le taux du magnésium plasmatique chez nos insuffisants rénaux chroniques.
- 2) La recherche de relations possibles entre ce taux et le degré de l'insuffisance rénale.
- 3) Les rapports entre les modifications de la magnésémie et les autres troubles électrolytiques.

1) Taux plasmatique du magnésium.

L'hypermagnésémie est la règle au cours des insuffisances rénales chroniques (tableau VII). Chez 24 malades en effet, le taux moyen de la magnésémie était égal ou supérieur à 2,5 mEq/l (30 mg/l) le plus haut chiffre atteint ayant été 3,8 mEq/l. Vingt-trois autres patients ont un taux moyen de magnésium plasmatique compris entre 2 et 2,5 mEq/l. Huit seulement ont une magnésémie normale, c'est-à-dire inférieure à 2 mEq/l (24 mg/l).

TABLEAU VII
TAUX PLASMATIQUE DU MAGNÉSIMUM
AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Taux moyen du magnésium plasmatique	Nombre de malades	Nombre de dosages
Supérieur à 2,5 mEq/l	24	162
Compris entre 2,5 et 2 mEq/l ...	23	160
Inférieur à 2 mEq/l	8	45

2) Rapports entre l'hypermagnésémie et l'insuffisance rénale.

Le degré d'insuffisance rénale est apprécié grâce à l'étude de la clearance de l'urée, pratiquée systématiquement chez tous les malades.

Si l'on compare le taux de l'urée sanguine avec celui du magnésium plasmatique, les cinquante-cinq malades se séparent en deux groupes : le premier (1° et 2° du tableau VIII) comprend les 47 malades dont la magnésémie est supérieure à 2 mEq/l, le deuxième (3° du tableau II) réunit 8 malades qui n'ont pas d'hypermagnésémie franche. Parmi les 47 premiers la rétention azotée est évidente chez 43 d'entre eux, puisque le taux de l'urée sanguine dépasse à tous les dosages successifs 1 g/l. Les quatre autres malades dont l'azotémie est inférieure à 1 g % ont aussi une insuffisance rénale notable attestée par une clearance de l'urée inférieure à 15 cc., c'est-à-dire comparable à celle des 43 autres patients. Le deuxième groupe comprend 8 malades dont le taux de magnésium plasmatique est inférieur à 2 mEq/l. Or, l'insuffisance rénale de trois d'entre eux n'est pas très prononcée, puisque l'urée sanguine est inférieure à 1 g et la clearance uréique supérieure à 15 cc. L'absence d'hypermagnésémie dans les cinq autres cas peut s'expliquer par l'intensité des troubles digestifs ; des vomissements répétés peuvent en effet entraîner une notable déperdition de magnésium, comme l'ont montré les dosages de Martin et coll. (271), pratiqués sur des liquides d'aspiration gastro-duodénale.

Ainsi l'augmentation du magnésium plasmatique au cours des néphrites chroniques paraît être un assez fidèle reflet de l'intensité du déficit fonctionnel rénal. L'importance de ce facteur est encore soulignée par le fait que l'hypermagnésémie peut coexister avec une polyurie si la fonction rénale est très déficitaire. Quinze des 24 malades dont le taux moyen de magnésium plasmatique est supérieur à 2,5 mEq/l ont une diurèse abondante. Or, parmi ces

TABLEAU VIII

TAUX DE L'URÉE SANGUINE ET DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE
AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE
(DÉTERMINATIONS SIMULTANÉES)

Taux moyen du magnésium plasmatique	Nombre de malades dont le taux moyen de l'urée sanguine est :		
	< 2 g °/oo	Entre 2 et 1 g °/oo	> 1 g °/oo
1) Supérieur à 2,5 mEq l (24 ma- lades)	19	5	0
2) Compris entre 2,5 et 2 mEq l (23 malades)	5	14	4
3) Inférieur à 2 mEq l (8 malades) .	2	3	3

15 patients, certains ont une magnésémie supérieure à 3 mEq/l, très voisine de celle que l'on observe au cours des poussées anuriques ; aucun d'entre eux cependant n'avait une diurèse inférieure à 1200 cc par 24 heures.

L'influence prédominante de l'insuffisance rénale sur le taux du magnésium plasmatique est particulièrement nette si l'on considère l'évolution de la magnésémie chez un même malade en fonction à la fois de sa rétention urémique et de sa diurèse. En effet, chez plusieurs sujets nous avons vu sous l'influence du régime et d'une cure de diurèse baisser de façon très sensible le taux de l'urée sanguine sans que s'atténue l'hypermagnésémie. Des mesures plus précises ont alors permis d'affirmer que la diminution de la rétention azotée avait pour explication la restriction artificielle des apports protidiques sans que la fonction rénale ait été améliorée.

A l'opposé, chez des malades dont on a pu grâce à une thérapeutique anti-infectieuse, urologique ou cardio-vasculaire, améliorer le fonctionnement rénal, l'hypermagnésémie cède rapidement comme lors de la guérison des anuries aiguës.

3) Rapports entre les modifications du taux du magnésium plasmatique et les autres troubles électrolytiques.

Les perturbations plasmatiques du calcium et du potassium seront seules envisagées.

a) Magnésium et calcium.

Hypocalcémie et hypermagnésémie coïncident presque constamment au cours des insuffisances rénales chroniques sévères. Nous avons déterminé quinze fois simultanément la teneur du plasma en chacun de ces deux cations. La moyenne des taux de magnésium est de 2,74 mEq/l, celle des calcémies de 4 mEq/l (80 mg/l), avec à plusieurs reprises des taux inférieurs à 3,5 mEq/l.

b) Magnésium et potassium.

On sait que l'hyperkaliémie n'est pas rare au cours des néphrites chroniques. En fait, les déterminations simultanées du magnésium et du potassium plasmatiques dans ces maladies montrent que ce dernier est beaucoup moins souvent et proportionnellement moins nettement modifié que le magnésium.

Nous n'avons jamais observé d'élévation pathologique du potassium lorsque la magnésémie est restée dans les limites de la normale. Une hypermagnésémie déjà notable, comprise entre 2 et 2,5 mEq/l ne s'accompagne que dans 10 cas sur 23 d'une augmentation du potassium plasmatique. Le chiffre pathologique de 6 mEq/l n'est atteint que dans trois de nos observations. Ce n'est qu'au dessus d'un taux de magnésium plasmatique de 2,5 mEq/l que l'on peut observer une hyperkaliémie dangereuse ; mais celle-ci est loin d'être constante, puisqu'elle manque chez 16 des 24 malades de ce groupe.

TABLEAU IX
POTASSIUM ET MAGNÉSIUM PLASMATIQUE
AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Taux moyen du magnésium plasmatique	Répartition des malades selon le taux du potassium plasmatique		
	K < 5 mEq l	5 < K < 6 mEq l	K ≥ 6 mEq l
Supérieur à 5,5 mEq l (24 malades)	9	7	8
Compris entre 2,5 et 2 mEq l (23 malades)	13	7	3
Inférieur à 2 mEq l (8 malades)...	6	2 (*)	0
(*) Kaliémie inférieure à 5,5 mEq l.			

Cette absence de concordance entre l'hypermagnésémie et l'hyperkaliémie s'observe aussi lorsqu'on suit régulièrement le taux de ces cations au cours de l'évolution d'une insuffisance rénale chronique. Les variations brusques et imprévisibles de la teneur du plasma en potassium ne correspondent généralement pas à des modifications comparables de la magnésémie.

CONSÉQUENCES PRATIQUES QU'IMPLIQUE L'HYPERMAGNÉSÉMIE DANS LES NÉPHRITES CHRONIQUES.

L'augmentation du magnésium plasmatique reste inférieure à celle qui peut déterminer les manifestations nerveuses, respiratoires et cardio-vasculaire de l'intoxication magnésienne. Cependant chez un insuffisant rénal chronique dont le taux de magnésium plasmatique est constamment supérieur à la normale, on ne peut sans danger fournir un apport supplémentaire de ce cation. Il faut proscrire l'utilisation des sels de magnésie injectés par voie intra-

veineuse pour calmer les signes d'excitation qui accompagnent souvent les urémies sévères. Il faut aussi éviter, chez ces malades, l'utilisation de sels purgatifs à base de sulfate de magnésie car ils sont partiellement absorbés par la muqueuse intestinale comme l'avait déjà montré Hirschfelder (202) qui a rendu cette médication responsable de la torpeur de certains urémiques. Fawcett et Gens ont rapporté des faits analogues (129).

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

Le magnésium a été dosé chez 55 malades atteints de néphropathies chroniques de diverses origines, comportant une insuffisance rénale sévère. Le taux du magnésium plasmatique est augmenté dans 85 % des cas (47 malades sur 55).

L'hypermagnésémie s'observe même chez les malades polyuriques, chaque fois que le fonctionnement rénal apprécié par la mesure de la clearance de l'urée est très déficitaire. Les quelques cas où le taux du magnésium plasmatique est normale correspondent soit à des malades dont la clearance de l'urée est supérieure à 15 cc/minutes, soit à des urémiques dont l'équilibre hydro-électrolytique est perturbé par des déperditions digestives importantes. Enfin l'hypermagnésémie persiste inchangée lorsque la baisse du taux de l'urée sanguine est sous la seule dépendance d'une restriction des apports alimentaires en protéines, sans amélioration correspondante de la fonction rénale.

Parmi les désordres électrolytiques de l'insuffisance rénale chronique, l'hypermagnésémie est non seulement un des plus précoces, mais un des plus durables. Sa stabilité s'oppose aux variations brusques et imprévisibles du taux du potassium plasmatique qui bien souvent est encore normal ou bas alors que celui du magnésium est déjà élevé.

L'augmentation de la magnésémie n'atteint généralement pas des taux susceptibles d'entraîner les manifestations cliniques de l'intoxication magnésienne. Cependant, une thérapeutique intempestive par les sels de magnésium en injection intra-veineuse ou même par voie digestive peut précipiter l'apparition d'un état comateux.

II. — NEPHRITES AIGUES ANURIQUES

L'existence de taux élevés de magnésium plasmatique au cours des insuffisances rénales aiguës a été signalée par Haurv et Cantarow (182), par Walker et Walker (399). Mais la première description de l'évolution de la magnésémie au cours des anuries appartient à Derot et Pignard (104) dont les résultats ont été confirmés ensuite par Martin et coll. (272) et par Bull (61).

Nous avons à notre tour repris cette étude sur 40 observations dans le service du P^r Hamburger. Les cas étudiés se répartissent comme suit :

- 11 anuries post-abortionum.
- 5 anuries post-opératoires.
- 5 anuries post-transfusionnelles.

- 4 glomérulo-néphrites infectieuses
- et 1 spirochétose.
- 2 intoxications par l'iode (anurie post U.I.V. et post-angiographie).
- 1 anurie mercurielle.
- 1 intoxication par le tétrachlorure de carbone.
- 10 poussées aiguës sur fond d'insuffisances rénales chroniques d'origines diverses.

Les dosages ont été pratiqués parfois quotidiennement, le plus souvent trois fois par semaine durant des périodes allant de 6 jours à 2 mois (en tout 455 dosages selon la méthode de Masson et collab.).

RÉSULTATS — EVOLUTION DU TAUX DU MAGNÉSIUM SELON LE STADE DE LA NÉPHRITE ANURIQUE. SES RAPPORTS AVEC L'INSUFFISANCE RÉNALE.

Dans tous les cas, au bout de 3 à 4 jours d'anurie ou d'oligurie, le magnésium plasmatique augmente progressivement, dépassant constamment 2,3 mEq/l (27 mg) pour atteindre 3,5 mEq/l (42 mg %) et plus. Chez 12 de nos malades, la magnésémie atteint ou même dépasse 3 mEq/l.

L'hyperkaliémie est fréquente au cours des anuries, cependant nos déterminations simultanées des cations du plasma nous ont montré, comme pour les néphrites chroniques, que le potassium est en règle moins souvent et proportionnellement moins augmenté que le magnésium. Le chiffre pathologique de 6 mEq/l n'est atteint ou dépassé que dans 9 cas sur 36 alors que tous nos malades ont une magnésémie supérieure à 2,3 mEq/l.

Le taux du magnésium sanguin s'élève d'autant plus que l'anurie se prolonge, mais arrivée à un certain niveau, la magnésémie cesse de monter et reste en plateau même lorsque l'anurie persiste. Elle s'y maintient jusqu'à la mort ou jusqu'à la reprise de la diurèse. Dès lors deux éventualités sont possibles :

Dans le premier cas, la diurèse reprend mais l'insuffisance rénale ne se répare pas, le taux de l'urée sanguine reste élevée et même continue à monter, sa clearance demeure effondrée. La magnésémie ayant atteint son sommet, reste en plateau.

Dans le deuxième cas, l'insuffisance rénale se répare et la maladie évolue vers la guérison. Le taux de magnésium plasmatique va décroître rapidement jusqu'à la normale au-dessous de laquelle il descend parfois, pouvant atteindre 1 mEq/l et moins. Le chiffre le plus bas que nous ayons trouvé est 0,9 mEq/l. Cette chute s'observe quelle que soit l'importance du chiffre atteint à l'acmé de la maladie. Les chiffres très élevés de magnésémie ne constituent en aucune façon un signe de gravité. Sur douze malades qui avaient un magnésium plasmatique supérieur à 3 mEq/l, huit ont complètement guéri.

La baisse de la magnésémie est beaucoup plus rapide que celle de l'urée sanguine. Dans la totalité des cas favorables le taux de magnésium plasmatique est revenu à la normale avant celui de l'urée dans des délais allant de 2 à 45 jours. En règle, l'écart se situe entre 3 et 10 jours. La magnésémie ne demeure pas longtemps à ces chiffres bas et on n'observe pas ici d'accidents de déplétion aiguë. Dans tous les taux le magnésium remonte rapidement

à la normale tandis que l'amélioration de l'état du malade permet une réalimentation équilibrée.

On voit donc que dans les néphrites chroniques le taux du magnésium plasmatique est étroitement lié au fonctionnement rénal. Dans tous les cas favorables le magnésium plasmatique tombe rapidement à la normale. Cette baisse est un excellent signe de reprise fonctionnelle du rein. Nous ne l'avons jamais observée en dehors d'une amélioration générale clinique et biologique. Elle manque si la fonction rénale ne s'améliore pas. La persistance d'une magnésiémie élevée alors même que la diurèse a repris et que l'urée sanguine esquisse une diminution, doit être considérée comme un élément de mauvais pronostic.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION.

Le magnésium plasmatique a été dosé chez 40 malades atteints d'insuffisance rénale aiguë anurique. A partir de 3 à 4 jours d'anurie, le taux du magnésium plasmatique s'élève dans tous les cas. Il revient rapidement à la normale lors de la reprise de la diurèse si parallèlement le rein récupère sa valeur fonctionnelle, sinon, l'hypermagnésiémie persiste malgré une diurèse abondante. Ainsi se trouve confirmée l'importance du facteur rénal dans la régulation de la magnésiémie.

Lors du stade de guérison des néphrites anuriques, une hypermagnésémie de courte durée est souvent observée ; mais, de même que l'hypermagnésémie de la période anurique elle n'atteint généralement pas des taux susceptibles d'entraîner des manifestations cliniques.

CHAPITRE II

MODIFICATIONS DU TAUX DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE DANS LES SYNDROMES D'HYPEREXCITABILITÉ NEURO-MUSCULAIRE TENTATIVES D'INDIVIDUALISATION D'UN SYNDROME D'HYPOMAGNÉSÉMIE

En expérimentation animale, le signe majeur de la carence en magnésium est l'hyperexcitabilité neuromusculaire traduite par des phénomènes convulsifs, un tremblement, des contractures musculaires apparaissant spontanément ou pour des excitations minimales.

Plusieurs auteurs ont retrouvé chez l'homme des phénomènes semblables : Hirschfelder (201) observe des trémulations musculaires et des convulsions dans plusieurs cas de toxémie gravidique avec magnésémie basse. Il les guérit par des injections de sulfate de magnésie. En outre, dans 78 % des crises convulsives d'origine diverses qu'il a étudiées avec Haury, il a constaté une chute du magnésium sanguin total (204, 205). La baisse du magnésium dialysable s'observait dans 85 % des cas. Enfin, entre les crises, la magnésémie redevenait normale. Wolf (417) rapporte des faits analogues et leur cure par des sels de magnésium. Miller (294) décrit le cas d'un enfant atteint d'une maladie de Legg-Perthes qui présentait des signes de tétanie cliniques et électriques. Les dosages biologiques, en particulier la calcémie, étaient normaux, à l'exception du taux plasmatique du magnésium qui, normal en dehors des crises tétaniques, descendait jusqu'à 6 mg % lors de celles-ci. L'injection d'un sel de magnésium amena la cédation rapide des troubles. Denis et Talbot (102) rapportent des tétanies de l'enfance avec chiffres bas de magnésium sanguin. Gardner et coll. (144) observent des faits semblables chez des nouveau-nés nourris au lait de vache.

Enfin Flink et coll. (138, 139) étudiant un groupe de malades atteints de délirium tremens trouvent que la moyenne des magnésémies est inférieure à la normale en période de crise et qu'elle remonte chez les malades qui guérissent. Etendant leur étude à des alcooliques chroniques sans délirium et à des cirrhoses qu'ils soumettent à un traitement diurétique, ils retrouvent un certain nombre de magnésémies basses. Parmi celles-ci plusieurs coïncidaient avec des tremblements, voire des convulsions.

Parmi les travaux récents, il faut citer l'observation de Mader et Iseri qui rapportent une tumeur surrénale avec hypomagnésémie, hypokaliémie, alcalose et tétanie (266) ; en vérité, il s'agit ici d'un cas complexe et l'alcalose a pu jouer un rôle dans la tétanie. Citons aussi l'observation de Agna et Goldsmith,

portant sur une tumeur parathyroïdienne avec hypomagnésémie, confusion mentale et convulsions (3).

Suter et Klingman ont trouvé des chiffres bas dans quelques cas d'épilepsie essentielle et de tremblement héréditaire chez des sujets en période de croissance. (367).

Hammarsten et Smith, ont observé au cours d'un syndrome diarrhéique profus, une chute du magnésium plasmatique à 0,7 mEq/l accompagnée de troubles de la conscience, de tremblement et de mouvements convulsifs. Tous ses signes furent amendés par le thérapeutique magnésienne (165 bis).

Cependant, d'autres auteurs, au cours d'études pourtant systématiques, ne retrouvent jamais l'association hypomagnésémie hyperexcitabilité neuro-musculaire. C'est le cas de Greenberg et Aird qui ont étudié des épileptiques (153). C'est aussi celui de Martin et coll. (270, 271) qui ont réuni des malades dont le taux de magnésium plasmatique était égal ou inférieur à 1 mEq/l. Dans aucune de ces observations ils n'ont observé de phénomène d'agitation anormale; pourtant 5 patients sur 16 avaient une magnésémie égale ou inférieure à 0,6 mEq/l. Ces hypomagnésémies étaient de causes diverses, certaines avaient été provoquées artificiellement par la thérapeutique :

- résines échangeuses d'ions,
- diurétiques chez des insuffisants cardiaques ou certains cirrhotiques; la chute de la magnésémie s'explique dans ces cas par une augmentation de l'élimination urinaire du cation.
- aspiration duodénale post-opératoire avec apport parentéral de liquides dépourvus de magnésium. Pendant ce temps l'élimination urinaire continue, aggravant la déperdition.

Fitzgerald et Fourman (135) ont tenté de provoquer par le régime, un syndrome d'hypomagnésémie expérimentale chez l'homme sain. Ils ont créé une balance négative du magnésium, mais n'ont obtenu ni hypomagnésémie, ni signe clinique d'hyperexcitabilité neuro-musculaire.

Nous avons de notre côté étudié 3 catégories de malades, groupant :

- des *delirium tremens*,
- des tétanies,
- des agitations séniles.

Delirium tremens.

Dix huit *delirium tremens* ont été observés. Les prélèvements sanguins ont été pratiqués en pleine crise ou au début de celles-ci et après guérison.

Nous n'avons trouvé que dans trois cas des magnésémies inférieures à 1,5 mEq/l (1,4 mEq/l, 1,3 mEq/l, 1,2 mEq/l). Aucune de ces deux formes ne se signalait par la gravité de la crise ou l'importance du syndrome d'hyperexcitabilité. Cependant, dans le deuxième cas l'injection de 20 cc de $\text{SO}_4 \text{Mg}$ à 30 % a rapidement calmé le malade dont la magnésémie était, le lendemain, remontée à 1,7 mEq/l.

La moyenne des taux de magnésium plasmatique de 14 malades en crise (les 3 chiffres bas ayant été retirés) est de 1,85 mEq/l. Les chiffres trouvés après guérison ne sont guère différents.

Tétanies.

C'est dans la tétanie que le rapport entre l'état d'hyperexcitabilité neuro-musculaire et le déséquilibre humoral paraît le mieux établi. On connaît les tétanies survenant au cours des hypocalcémies parathyroéoprives ou au cours de certaines alcaloses. Comme l'hypomagnésémie semble pouvoir être responsable de syndrome d'hyperexcitabilité neuro-musculaire il a paru intéressant de rechercher l'existence d'une hypomagnésémie dans certaines tétanies où aucune autre anomalie humorale n'avait été décelée. Mais, dans les trois cas de tétanie cryptogénétique que nous avons observés, la magnésémie était aux limites supérieures de la normale. Ces recherches méritent d'être poursuivies ; toutefois il semble que chez l'homme, les hypomagnésémies responsables de crises de tétanie, soient exceptionnelles.

Nous avons pu doser la magnésémie plasmatique dans cinq tétanies du jeune enfant avec hypocalcémie.

Les résultats sont les suivants :

		Mg en mg ‰	Ca en mg ‰
Co	3 ans	12	47
Bo	5 ans	14,4	74
Gu	3 ans 1/2	15,6	70
Ng	4 ans	20	65
Ra	7 ans	24	78

On voit que trois fois le magnésium est franchement abaissé. Mais il n'y a pas de rapport nécessaire entre ce taux et celui de la calcémie qui, dans ces cas était suffisamment basse pour expliquer les phénomènes observés.

Agitation sénile.

Nous avons étudié dix malades atteintes d'agitation sénile, sept d'entre elles avaient une magnésémie normale ou aux limites inférieures de la normale, les trois derniers avaient une magnésémie basse, respectivement : 1,25 mEq/l, 1,4 mEq/l, et 1,3 mEq/l.

La première fut très améliorée à la suite d'un traitement de plusieurs jours par le glutamate de magnésium. Son agitation cessa complètement et les troubles psychiques s'améliorèrent, tandis que la magnésémie montait à 1,8 mEq/l.

La troisième malade, très déshydratée, avait reçu avant le dosage 18 litres de liquide en 6 jours, sans d'ailleurs qu'apparaisse un syndrome biologique d'hémodilution. Huit jours après l'arrêt des perfusions, le taux du magnésium plasmatique était revenu à la normale et le syndrome d'agitation sénile s'était amélioré.

EN CONCLUSION.

Il est bien difficile d'isoler un syndrome d'hypomagnésémie en clinique humaine. L'expérimentation montre que la carence en magnésium s'accompagne d'hyperexcitabilité. Il existe dans ce cas une baisse du taux du magné-

sium plasmatique. Mais il n'y a pas de rapport rigoureux entre l'apparition de signes objectifs et le taux du magnésium sanguin.

En pathologie, l'hypomagnésémie peut, de façon indiscutable, coexister avec des signes d'hyperexcitabilité, mais l'on peut observer des magnésémies très basses sans qu'apparaissent les signes cliniques. Ainsi, les modifications d'hyperexcitabilité neuro-musculaire sont rares au cours des déplétions primitives du magnésium extracellulaire telles que le réalisent les réhydratations massives ou les diurèses très abondantes non compensées par un apport en cations. On a suggéré que dans les états d'hyperexcitabilité la chute du taux du magnésium plasmatique n'était que le témoin d'une carence en magnésium cellulaire. Mais ce serait un témoin souvent infidèle. L'étude de la balance magnésienne semble donner un reflet plus exact du déficit en magnésium de l'organisme. Aussi Flink et ses coll. (138 bis) ont pu mettre en évidence une balance du magnésium négative chez trois alcooliques en état d'hyperexcitabilité, mais dont la magnésémie était normale. Cependant la balance peut être négative sans qu'il y ait pour autant des manifestations anormales.

CHAPITRE III

MAGNÉSIUM PLASMATIQUE ET PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

1°) CORTICO-SURRÉNALE.

On ne reviendra pas sur les travaux cliniques et expérimentaux portant sur ce sujet, déjà envisagé plus haut (voir p. 37). Seules nos observations seront mentionnées ici. Nous avons dosé le magnésium plasmatique dans deux syndromes de Cushing (suivis dans le service du Professeur agr. Rambert. Paris), dans deux maladies d'Addison et chez 9 malades traités pour des raisons diverses par les hormones cortico-surrénales.

Les deux malades porteuses d'un syndrome de Cushing avaient une magnésémie à 2 mEq/l. L'une subit une double surrénalectomie à la suite du deuxième temps de laquelle le taux de magnésium plasmatique tomba à 1,5 mEq/l. pour remonter ensuite à 2 mEq/l au bout d'un mois de traitement hormonal substitutif. Le chiffre bas observé semble devoir être rapporté aux thérapeutiques post-opératoires en particulier une réhydratation intensive, plutôt qu'à une cause hormonale. La deuxième malade fut l'objet d'une surrénalectomie unilatérale à la suite de laquelle le taux de magnésium plasmatique resta inchangé.

Les magnésémies des deux Addisonniens étaient normales et un traitement comportant une association DOCA-Cortisone pendant 15 jours ne les ont pas modifiées.

Parmi les neuf malades traités par les stéroïdes, cinq avaient une magnésémie normale ; or ils recevaient depuis plusieurs semaines ou mois de fortes doses de cortisone ou de delta - 1 - déhydrocortisone pour asthme (deux cas), pemphigus (2 cas), réticulose maligne (1 cas).

Chez les quatre autres malades en revanche, le traitement cortisonique s'est accompagné d'une baisse du taux du magnésium plasmatique. La première de ces observations concerne une femme de 70 ans traitée depuis 4 ans pour une polyarthrite chronique évolutive ; la magnésémie était à 1,25 mEq/l., et son tableau clinique s'enrichissait d'un état d'hyperexcitabilité qui fut guéri par le glutamate de magnésium tandis que le taux de la magnésémie s'élevait à 2 mEq/l. La deuxième observation est celle d'un homme atteint d'une maladie de Brocq-Duhring, qui avait reçu 1550 mg de cortisone et 940 mg de métacortandracine ; sa magnésémie était relativement basse, à 1,4 mEq/l. Le troisième malade est un jeune homme atteint de rhumatisme articulaire aigu, avec localisation cardiaque ; sa magnésémie est tombée de 2,3 mEq/l avant traitement, à 1,7 mEq/l au bout d'un mois d'hormonothérapie (200 mg de cortisone par jour). La quatrième observation est très voisine de la précédente, elle concerne un homme jeune atteint de

rhumatisme articulaire aigu, cette fois sans localisation cardiaque. Son taux de magnésium plasmatique, de 2,4 mEq/l. avant traitement, est tombé à 1,9 mEq/l. après un mois et demi de corticothérapie. Ce chiffre s'est maintenu par la suite.

En conclusion, nous n'avons pas trouvé de modification de la magnésémie dans les maladies de Cushing et d'Addison; ces résultats confirment ceux des précédents auteurs (voir 19, 41, 378). En revanche, contrastant avec l'absence d'hypomagnésémie dans l'hypercorticisme, la chute fréquente du taux plasmatique du magnésium au cours des traitements par les stéroïdes surréniaux doit être notée.

2°) PARATHYROÏDES.

Les rapports du métabolisme du magnésium avec les parathyroïdes ont été étudiés plus haut (p. 32 et suiv.). On ne fera que rappeler les 5 cas d'adénomes parathyroïdiens avec hypomagnésémie que la parathyroïdectomie corrigea complètement dans trois cas, partiellement dans les deux autres, (voir références 3, 168, 16).

D'autre part une observation déjà ancienne de Denis et Talbot rapporte un cas d'hypomagnésémie dans une tétanie d'origine parathyroïdienne (102).

Enfin plusieurs auteurs ont traité efficacement des tétanies parathyréoprives avec des sels de magnésium (225, 396, 408) mais on sait l'action sédatrice de ce cation sur l'hyperexcitabilité neuro-musculaire quelle que soit sa cause.

Nous avons pu observer quatre malades parathyroïdectomisés depuis plusieurs mois ou années. Deux d'entre eux avaient une calcémie et une magnésémie normales. Chez le troisième, la calcémie constamment basse nécessitait un traitement calcique substitutif permanent et intensif. Vis-à-vis d'un taux de calcium plasmatique de 60 mg %, la magnésémie était normale à 22 mg %. Le dernier malade avait une calcémie stable à 63 mg % et une magnésémie à 18,6 mg %.

3°) THYROÏDE.

Nous n'avons pas eu l'occasion de doser le magnésium sanguin dans les affections thyroïdiennes. Des travaux antérieurs signalent l'existence dans l'hyper

magnésium intrafiltrable
et l'hypothyroïdie de modifications du rapport —————
magnésium lié

sans changement du taux sanguin total. (p. 35).

4°) ANTÉHYPOPHYSE.

Les seuls renseignements que l'on possède sur le taux de la magnésémie au cours des troubles antéhypophysaires sont dus à Blumgarten et Rohdenberg d'une part, à Tibbetts et Aub d'autre part. Ces auteurs n'ont trouvé aucune anomalie du magnésium sanguin au cours des dysfonctionnements hypophysaires qu'ils ont étudié, en particulier dans 2 cas d'adénome basophile.

Nous avons observé un cas d'infantilisme avec effondrement du taux des gonadostimulines, des 17 cétostéroïdes et des 11 oxystéroïdes urinaires. Le taux du magnésium sanguin était un peu élevé à 2,2 mEq/l.

CHAPITRE IV

VARIATION DU TAUX PLASMATIQUE DU MAGNÉSIUM AU COURS DES TROUBLES DE L'OSSIFICATION

Les renseignements que l'on possède sur le magnésium des maladies de l'os sont encore très fragmentaires.

Le magnésium sanguin a été trouvé bas au cours du *rachitisme expérimental* qui a pu être amélioré par l'addition de ce cation au régime (43, 127).

Il semble que le magnésium permette d'économiser la vitamine D mais il ne peut prévenir le rachitisme quand on l'apporte en supplément à un régime rachitogène. En outre des apports magnésiens trop importants aggravent le rachitisme en perturbant le métabolisme calcique (303).

Haury et Cantarow ont trouvé des magnésémies basses pendant la période de réparation des fractures. Ils attribuent ce fait à l'utilisation par l'os d'une importante quantité de magnésium, pour sa consolidation (182).

On rappellera à nouveau l'observation de Miller qui rapporte la survenue d'un syndrome tétanique chez un enfant de 6 ans atteint de *maladie de Legg Perthes*. Lors des crises, la magnésémie s'abaissait alors que la calcémie et la phosphorémie restaient normales. Il est impossible dans l'état actuel de nos connaissances de relier ce syndrome biologique à l'ostéochondrite.

Weissenbach, Lièvre et Wolff ont rapporté quatre observations de

TABLEAU X

	Mg en mg ‰	Ca en mg ‰
Fe..., enfant rachitique	18	89
Qu..., » »	20,6	92
Os..., » »	21,5	68
De..., » »	22,5	100
Ba..., » »	24	107
Ro..., » »	26	105
Des..., 69 ans, ostéomalacie	22	91
Bo..., 65 ans, »	21	82
Ja..., 70 ans, »	21,5	102
Gu..., 87 ans, ostéoporose sénile	21,8	92
La..., 82 ans, coxarthrose	23	98
Cr..., 65 ans, »	22	

myélome et myélomatose décalcifiante dans lesquelles la magnésémie était basse, inférieure à 15 mg ‰, dans un cas même elle est tombée à 7 mg ‰ (407).

Dans la *maladie de Paget*, le magnésium plasmatique conserve un taux normal mais la teneur de l'os en magnésium est élevée parallèlement à l'augmentation des phosphatases (312).

Nous avons dosé la magnésémie dans 6 cas de rachitisme, 3 ostéomalacies de l'adulte, une ostéoporose sénile, et 2 coxarthroses. Nous n'avons jamais trouvé de chiffre anormal sinon une hypermagnésémie discrète dans un cas de rachitisme de l'enfant. Nous figurons nos résultats dans le tableau X, les calcémies dosées simultanément ont été placées en regard.

Enfin, ayant eu l'occasion d'observer un malade atteint de calcifications étendues (en particulier artérielles) et sachant l'existence en expérimentation animale de syndrome de calcifications multiples au cours des carences magnésiennes, nous avons dosé le magnésium plasmatique de ce sujet. Le résultat était aux limites supérieures de la normale à 23 mg ‰.

*
**

CHAPITRE V

VARIATIONS DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE DANS LES CIRRHOSES, LE DIABÈTE LES PANCRÉATITES AIGÜES, L'ASTHME

C'est artificiellement que nous avons réuni dans un même chapitre quatre affections très différentes qui ont cependant un point commun, la possibilité de s'accompagner d'hypomagnésémie. La complexité des perturbations biologiques qui existent dans les quatre cas rend difficile l'explication du mécanisme physiopathologique responsable.

CIRRHOSE.

Stutzman et Amatuzio (365), Flink et ses coll. (139) ont étudié sur d'importantes statistiques le taux du magnésium plasmatique des cirrhotiques. Les chiffres obtenus sont en règle bas ; mais ils n'observent pas de taux inférieurs à 1 mEq/l. Stutzman rapporte pour 23 malades un taux moyen de magnésémie de $1,49 \pm 0,29$ mEq/l (la normale se situant d'après ses dosages sur 17 sujets sains à $1,82 \pm 0,12$ mEq/l). Il attribue cette chute de magnésium plasmatique à une carence alimentaire prolongée, avec en outre, une absorption intestinale diminuée tandis que l'excrétion urinaire persiste.

Nous avons pour notre part étudié treize cirrroses éthyliques : trois d'entre elles avaient un fonctionnement hépatique peu perturbé, pas d'ascite et un état général relativement bien conservé ; les neuf autres étaient ascitiques avec une fonction hépatique très altérée et un état général médiocre.

La magnésémie des trois premières était normale (1,8 mEq/l. — 1,65 mEq/l. — 1,7 mEq/l.). Elle était abaissée (1,2 à 1,4 mEq/l.) chez six des neuf malades atteints de cirrhose sévère.

DIABÈTE.

Plusieurs auteurs ont signalé un taux de magnésium plasmatique bas dans le diabète non compliqué (66, 365). Pour Stutzman, le degré de réduction de la magnésémie est en rapport avec la gravité du diabète, sauf s'il existe une insuffisance rénale associée qui empêche l'élimination du magnésium. Au cours de l'acidose diabétique certains ont trouvé des magnésémies normales ou basses (41) ; mais la plupart des auteurs donnent des chiffres élevés avant le traitement et une chute du taux de magnésium plasmatique parallèle à celle du potassium, sous l'effet de l'insulinothérapie et de la thérapeutique liquidiennne (10, 64, 65, 271, 272).

Il semble qu'il existe dans toute acidocétose diabétique grave, une déplétion de l'organisme en potassium et en magnésium. Atchley et coll. et plus récemment Nabarro et coll. ont été orientés vers la notion d'un déficit cellulaire en potassium et en magnésium par la constatation d'une rétention importante de ces électrolytes lors du traitement de l'acidose. Cependant avant le traitement, la kaliémie et la magnésémie sont souvent élevées ; ceci qui n'est en rien contradictoire avec une déplétion cellulaire peut s'expliquer par l'hémoconcentration, par un trouble de l'élimination rénale et par un déplacement du potassium et du magnésium cellulaire vers les liquides extracellulaires. En revanche sous traitement, la kaliémie et la magnésémie s'abaissent souvent en dessous de la normale, à cause de l'hémodilution, d'un transfert probable des deux cations vers la cellule et peut être aussi d'une fuite urinaire (10, 64, 272).

Nous rapporterons ici nos résultats dans 9 cas de diabète dont un coma.

Les cinq premiers malades étaient des diabétiques plus ou moins anciennement connus mais traités jusqu'alors par le seul régime. L'importance de leur diabète ayant nécessité l'institution d'une insulinothérapie nous avons pu apprécier leur magnésémie avant et après un certain temps de traitement. Les résultats sont les suivants :

Col...	Mg avant traitement = 1,5 mEq/l	— après 45 j. à 35 U.I.P.Z. = 2 mEq/l.
Ben... » » »	= 1,7 »	— après 30 j. à 30 U.I.P.Z. = 1,7 mEq/l.
Bel... » » »	= 1,8 »	— après 50 j. à 23 U.I.P.Z. = 1,7 mEq/l.
Gué... » » »	= 1,7 »	— après 60 j. à 48 U.I.P.Z. = 1,7 mEq/l.
Rav... » » »	= 1,6 »	— après 22 j. à 55 U.I.P.Z. = 1,7 mEq/l.

L'augmentation de 0,5 mEq/l de la magnésémie du premier malade peut en partie s'expliquer par le rétablissement d'une alimentation équilibrée chez ce sujet dont le régime antérieur était très carencé.

Les 6^e et 7^e malades étaient des diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline : l'un qui recevait quotidiennement 60 U.I.P.Z. avait une magnésémie à 1,6 mEq/l ; l'autre traité chaque jour par 15 U.I.P.Z. avait une magnésémie à 1,75.

Le dernier malade est un diabétique vu au décours d'une acidose sévère avec coma ; le taux du magnésium plasmatique était alors de 1 mEq/l. La magnésémie n'avait pas été dosée antérieurement. Ce malade venait de recevoir plus de 10 litres de liquide dans des délais courts. Il est donc permis de penser que l'hémodilution a joué un rôle dans cette hypomagnésémie. Cependant la dilution plasmatique restait discrète puisque la protidémie était à 65 g %, la kaliémie à 4 mEq/l, la calcémie à 103 mg %. Il semble donc qu'il faille, comme nous l'avons vu, invoquer d'autres mécanismes pour expliquer cette chute du magnésium plasmatique. On est ainsi amené à rapprocher cette hypomagnésémie de l'hypokaliémie observée au décours du traitement

du coma diabétique. En tout cas ces notions justifient l'adjonction de sels de magnésium au traitement du coma diabétique.

PANCRÉATITES AIGÜES.

Edmonson et coll. (117) ont trouvé une hypomagnésémie parmi les manifestations biologiques de la pancréadite aiguë. Le mécanisme de cette baisse est discuté.

ASTHME.

Plusieurs auteurs ont signalé l'existence d'une chute du magnésium plasmatique dans l'asthme (133, 179, 334). Haury, en particulier, trouve une magnésémie basse chez 60 % des asthmatiques en crise. Il pense que l'hypomagnésémie rend plus sensible et même déclenche les crises anaphylactiques ; mais les dosages de magnésium plasmatique chez les sujets allergiques n'ont apporté aucune preuve en faveur de cette hypothèse. En revanche on connaît, en expérimentation animale, le pouvoir dilatateur bronchique des sels de magnésium. La connaissance de cette propriété explique les succès obtenus dans le traitement des crises d'asthme par le sulfate de magnésie (179, 393).

*
**

CHAPITRE VI

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DES SELS DE MAGNÉSIUM

L'étude des propriétés thérapeutiques des sels de magnésium sort du cadre de notre étude. Nous voudrions seulement indiquer schématiquement dans quelles circonstances les propriétés pharmacodynamiques du magnésium que nous avons étudiées, trouvent leur application thérapeutique.

Employé au XVII^e siècle, par voie externe pour soulager les douleurs des plaies, puis per os comme purgatif, le sulfate de magnésie n'a commencé à être utilisé en administration parentérale qu'au début du XX^e siècle. A cette époque, les propriétés anesthésiques et neurosédatives du magnésium étaient connues depuis les travaux princeps des Français Jolyet, Cahours et coll. On proposa donc d'utiliser les sels de magnésium dans le traitement du tétanos (37, 281) et comme anesthésique général, surtout en pratique obstétricale, seuls (318) ou associés à d'autres narcotiques (2,88, 147, 311, 409). Ils ont été également employés dans le traitement de l'épilepsie, du delirium tremens, dans les manifestations artérielles, spasmes, claudication intermittente, angor (322), dans les migraines ; dans les spasmes viscéraux, les coliques néphrétiques et hépatiques ; enfin comme préventif des complications traumatiques des traitements de la schizophrénie par les convulsivants (422). Nous ne reviendrons pas sur l'emploi des sels de magnésium dans les troubles du rythme et dans l'asthme. Nous rappellerons seulement que leur utilisation la plus fréquente est le traitement des accidents convulsivants des œdèmes cérébraux : encéphalopathies hypertensives des néphrites (35, 36, 336, 338, 414), et surtout éclampsie (7, 110, 242, 243, 257, 265, 329, 363). On n'a voulu voir dans les propriétés sédatives des sels de magnésium sur l'œdème cérébral, seulement l'effet osmotique d'une solution hypertonique ; en fait, il est à peu près certain que leur pouvoir est dû essentiellement à l'action propre de l'ion Mg^{++} , comme le prouve l'efficacité identique de solutions isotoniques.

Nous terminerons en insistant encore sur le danger d'administrer à des sujets dont la fonction rénale est déficiente, des sels de magnésium qui vont s'accumuler.

CONCLUSIONS

DOSAGE DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE.

Le taux plasmatique du magnésium est chez le sujet normal remarquablement fixe, compris 17 et 24 mg % (1,5 et 2 mEq/l).

Deux méthodes de dosage ont été utilisées dans ce travail : l'une décrite par Simonsen et coll. basée sur la précipitation du magnésium sous forme de phosphate ammoniaco-magnésien. L'autre mise au point par Masson et coll. basée sur la réaction colorée du jaune titane. Ces deux techniques nous ont donné des résultats identiques.

ETUDE EXPÉRIMENTALE.

1°) Notre étude expérimentale a porté sur l'étude des conséquences graves de l'hypermagnésémie, en particulier son retentissement cardiaque. Pour permettre en enregistrement correct des tracés électrocardiographiques, on a toujours opéré sur l'animal anesthésié. Aussi n'a-t-on pas eu l'occasion d'observer l'apparition du tableau paralytique qui constitue la « narcose magnésienne ».

C'est la paralysie respiratoire qui, dans la plupart des cas, entraîne la mort lors des fortes surcharges en magnésium. L'utilisation d'un dispositif de respiration artificielle contrôlée a permis d'observer jusqu'au bout les perturbations électrocardiographiques qu'entraîne l'augmentation rapide de la magnésémie. Avec une fréquence et dans un ordre variable suivant l'espèce animale étudiée, nous avons mis en évidence :

- un ralentissement progressif du rythme sinusal et des centres infra-sinusoïdaux,

- des troubles pouvant porter sur les différents étages de la conduction.

La mort survient par pause ventriculaire.

Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, nous avons vérifié que les modifications observées étaient bien dues à l'hypermagnésémie et non à des modifications concomitantes du potassium ou du calcium.

Les conséquences cardiaques de la surcharge en magnésium semblent être essentiellement dues à l'action directe du cation sur la fibre myocardique. Accessoirement son effet ganglioplégique sur les synapses ganglionnaires sympathiques joue un rôle dans le ralentissement sinusal. L'ion calcium est antagoniste de cet effet ganglioplégique du magnésium mais non de son action directe sur le myocarde.

2°) Nous avons vérifié la propriété hyperglycémisante de la surcharge en magnésium.

3°) Sous l'effet de l'insuline et du glucose associés, le magnésium baisse comme la potassémie mais dans des proportions moindres.

4°) Les perturbations de l'équilibre acide base n'entraînent que des variations discrètes de la magnésémie, dans le sens d'une baisse en cas d'alcalose et d'une augmentation dans l'acidose.

5°) Les variations provoquées de la calcémie s'accompagnent constamment de modifications de la magnésémie. La surcharge calcique a pour conséquence une baisse du taux plasmatique du magnésium tandis que l'hypocalcémie par injection d'oxalate entraîne une hypermagnésémie.

ETUDE CLINIQUE.

1) L'hypomagnésémie est un trouble humoral rarement rencontré en pathologie humaine. Nous l'avons retrouvé dans six cirrhoses graves, lors de certaines hormonothérapies corticosurrénales, au cours d'une acidose diabétique traitée et dans deux autres circonstances où une perturbation brutale de l'équilibre hydrique avait été provoquée par une réhydratation intense ou une diurèse provoquée massive non compensée par un apport en magnésium. L'hypomagnésémie nous a paru particulièrement inconstante dans deux syndromes en cours desquels elle avait été antérieurement signalée :

— Le délirium tremens et la tétanie. Nous ne l'avons retrouvée que deux fois chez 18 malades atteints de délirium tremens. Nous n'avons d'autre part observé aucun cas de tétanie que l'on puisse expliquer par le seul abaissement du magnésium plasmatique. De telles observations sont d'ailleurs très exceptionnelles et l'existence d'une tétanie humaine par hypomagnésémie, analogue à la « Tétanie d'herbage » des ruminants, n'est pas démontrée.

Cependant, la présence d'une hypomagnésémie justifie chez les sujets dont la fonction rénale est satisfaisante, une thérapeutique par un sel de magnésium qui aura un effet sédatif sur leur état d'hyperexcitabilité neuro-musculaire.

2°) L'hypermagnésémie ne s'observe en pathologie que lorsqu'il existe une insuffisance rénale sévère.

Au cours des *néphrites chroniques*, le taux du magnésium plasmatique est augmenté dans 85 % des cas que nous avons observés. L'hypermagnésémie s'observe même chez les malades polyuriques, chaque fois que le fonctionnement rénal apprécié par la mesure de la clearance de l'urée, est très déficitaire.

Dans les *néphrites aiguës anuriques*, l'élévation du taux du magnésium plasmatique est constante dès que l'anurie dure depuis plus de quatre jours. C'est dans ces affections que l'on observe les hypermagnésémies les plus élevées. Le magnésium plasmatique retrouve rapidement son taux normal lors de la guérison de l'anurie, souvent d'ailleurs après une courte période d'hypomagnésémie. L'absence de chute de l'hypermagnésémie lors de la reprise de la diurèse témoigne d'une insuffisance rénale profonde.

L'augmentation du taux du magnésium plasmatique ne peut expliquer aucun des symptômes de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, à moins que la magnésémie n'ait été artificiellement augmentée par l'apport intem-

pestif d'un sel de magnésium. L'utilisation de ces sels est donc formellement contre-indiquée lorsqu'il existe une insuffisance rénale.

3°) Nos résultats expérimentaux nous ont fait rechercher s'il existait des modifications de la magnésémie chez les diabétiques avant et en cours de traitement par l'insuline. Nous n'en avons pas trouvé.

4°) Nous n'avons pas observés non plus de variations du taux du magnésium plasmatique au cours des troubles de l'ossification : rachitisme, ostéomalacie, ostéoporose sénile.

5°) Nous avons constaté une hypomagnésie nette dans plusieurs cirrhoses graves et une baisse légère du magnésium plasmatique en cours de traitement de diverses affections par les stéroïdes surrénaux.

VU.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

Signé : M. BARIÉTY

VU.

LE DOYEN :

Signé : L. BINET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

Signé : SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACQUA (G. Dell'). — Über den Einfluss einiger Hormone auf den Magnesium und Calcium-Gehalt des Blutes. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1935, 96, 357-361.
2. ADAMS (T.W.). — Morphine and magnesium sulfate as an obstetrical analgesic. *Am. J. Obst.*, 1924, 8, 266-71.
3. AGNA (J.W.) et GOLDSMITH (R.E.). — Primary hyperparathyroidism associated with hypomagnesemia. A report of 3 cases. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1956, 16, 973-4.
4. AGNOLI (R.) et BUSSA (D.). — Studio clinico sperimentale dell'azione del magnesio sul cuore. *Archivio per le scienze mediche*, 1938, 56, 109-123.
5. ALEXANDER (L.) et MYERSON (A.). — Minerals in normal and in pathologic brain tissue studied by incineration and spectroscopy. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1938, 39, 131-49.
6. ALLCROFT (W.M.) et GODDEN (W.). — Changes in the calcium and magnesium of the serum and in the inorganic phosphorus of the blood of cows at calving and of the calf during early life. *Biochem J.*, 1934, 28, 1004-1007.
7. ALTON (B.H.), LINCOLN (G.C.). — Control of eclampsia convulsions by intraspinal injections of magnesium sulphate. *Am. J. Obst.*, 1925, 93, 167-177.
8. ASCHENBRENNER (R.). — Elektrogramm des in situ durchbluteten Warmblüterherzens bei experimenteller Hypocalcämie. *Zschr. f. Klin. Med.*, 1937, 132, 537-551.
9. ASHKENAZ (E.W.). — Magnesium narcosis in muscle. *J. Cellul. Physiol.*, 1938, 11, 163-174.
10. ATCHLEY (D.W.), LOEB (R.F.), RICHARDS (D.W.) Jr., BENEDICT (E.M.) et DRISCOLL (M.E.). — On diabetic acidosis : Detailed study of electrolyte balances following withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J. Clin. Investig.*, 1933, 12, 297-326.
11. BAILEY (K.) et WEBB (E.C.). — Purification and Properties of yeast Pyrophosphatase. *Biochem. J.*, 1944, 38, 394-398.
12. BAIN (J.A.). — The effect of magnesium upon thyroxine inhibition of phosphorylation. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1954, 110, 2-3.
13. BALDWIN (D.), ROBINSON (P.K.), ZIERLER (K.L.) et LILIENTHAL (J.L.) Jr. — Interrelations of magnesium, potassium, phosphorus and creatine in skeletal muscle of man. *J. Clin. Investig.*, 1952, 31, 850-8.
14. BARBOUR (H.G.) et TAYLOR (W.F.). — Influence of magnesium chloride upon narcotic and toxic effects of sodium barbital. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1931, 42, 321-331.
15. BARKER (E.S.), CLARK (J.K.) et ELKINTON (J.R.). — Renal excretion of magnesium as influenced by lactate administration and certain other acute experimental condition. *Feder. Proceed.*, 1955, 14, 8.
16. BARNES (B.A.), KRANE (S.M.) et COPE (O.). — Magnesium studies in relation to hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocr., Metabol.* 1957, 17, 1407-21.
17. BARRON (G.P.), BROWN (S.O.) et PEARSON (P.B.). — Histological manifestations of a magnesium deficiency in the rat and rabbit. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1949, 70, 220-3.
18. BARRON (G.P.), PEARSON (P.B.) et BROWN (S.O.) — Magnesium deficiency in the sexually mature rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1948, 69, 128-130.
19. BECHER (E.) et HAMANN (K.). — Studie über das Verhalten des Magnesiums im Organismus, insbesondere im Blut. Ein Beitrage über den Magnesiumgehalt des Blutes bei Nierenkrankheiten. *Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.*, 1932, 173, 500-13.
20. BECKS (H.). — Electrolytes of saliva under normal and pathological conditions. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1928, 26, 93-5.

21. BEECHER (H.K.), Mc DONOUGH (F.K.) et FORBES (A.). — Effects of blood pressure changes on cortical potentials during anesthesia. *J. Neurophysiol.*, 1938, 1, 324-31.
22. BEKAERT (J.). — Influence de la teneur en Potassium, Calcium et Magnésium du liquide céphalo-rachidien sur les mouvements de l'estomac. *Arch. Internat. Physiol.*, 1950-51, 58, 69-89.
23. BENDALL (J.R.). — Further observations on a factor (Marsh factor) effecting relaxation of Adénosine Triphosphate shortened muscle fibre models and the effects of Calcium and Magnésium ions upon it. *J. Physiol.*, 1953, 121, 232-54.
24. BERNSTEIN (M.) et SIMKINS (S.). — The use of magnesium sulfate in the measurement of circulation time. *Am. Heart J.*, 1939, 17, 218-237.
25. BERNSTEIN (M.) et SIMKINS (S.). — Magnesium : the effects of intravenous injections on the human heart. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1939, 25, 131-141.
26. BERNSTEIN (M.) et SIMKINS (S.). — Magnesium content of blood serum and urine. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1940, 26, 521-526.
27. BERTA (L.) et GYORI (G.). — The effect of alkali metallic ions on basal metabolism. *Biochem. Ztschr.*, 1942, 311, 81-91.
28. BERTRAND (J.), GAYET-HALLION (T.) et QUIVY (D.). — Influence des sels de magnésium sur l'électroencéphalogramme du lapin. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1947, 141, 145-7.
29. BIETER (R.M.). — Further studies concerning the action of diuretics upon the aglomerular kidney. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1933, 49, 250-256.
30. BINET (P.). — Recherches comparatives sur l'action physiologique des métaux alcalins et alcalino-terreux. *Rev. Med. Suisse Romande*, 1892, 12, 523-550.
31. BINET (L.) et BINET (P.). — Le sommeil magnésien ; essai de réalisation de l'hibernation artificielle par association magnésium-insuline. *Bull. Ac. Nat. Médecine*, 1954, 138, 395-408.
32. BIRD (F.H.). — Magnesium deficiency in chick : clinical and neuro-pathologic findings. *J. Nutrition*, 1949, 39, 13-29.
33. BISSEL (G.W.). — Magnesium partition in hyperthyroidism with special reference to effect of thiouracil. *Am. J. Med. Sci.*, 1945, 210, 195-200.
34. BLACKFAN (K.D.). — Acute nephritis in children with special reference to the treatment of uremia. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 1926, 39, 69-90.
35. BLACKFAN (K.D.) et Mc KHANN (C. F.). — Acute glomerular nephritis in children treatment of the cerebral manifestation. *J.A.M.A.*, 1931, 97, 1052-5.
36. BLACKFAN (K.D.) et MILLS (C.A.). — The effect of two per cent magnesium sulfate solution on cerebral symptoms of acute nephritis. *Tr. Am. Pediat. Soc.*, 1923, 35, 197-204.
37. BLAKE (J.A.). — The use of magnesium sulphate in the production of anaesthesia and in the treatment of tetanus. *Surg. Gyn. Obst.*, 1906, 2, 541-550.
38. BLAXTER (K.L.) et ROOK (J.A.F.). — Energy and carbohydrate metabolism in magnesium deficient calves. *Brit. J. Nutrition*, 1955, 9, 121-132.
39. BLAXTER (K.L.), ROOK (J.A.F.) et Mc DONALD (A.M.). — Experimental magnesium deficiency in calves : clinical and pathological observations. *J. Comp. Path. and Therap.*, 1954, 64, 157-75.
40. BLOUNT (H.C.) Jr. — Effect of magnesium on the response of mice to large doses of whole body irradiation. *Radiology*, 1955, 65, 250-2.
41. BLUMGARTEN (A.S.) et ROHDENBURG (G.L.). — Mineral salt content of blood in disease. *Arch. Int. Med.*, 1927, 39, 372-384.
42. BOGERT (L.J.) et PLASS (E.D.). — Placental transmission. I the calcium and magnesium content of fetal and maternal blood serum. *J. Biol. Chem.*, 1923, 56, 297-307.
43. BOMSKOV (C.) et KRUGER (E.). — Der magnesiumgehalt des Blutserums bei Experimenteller Rachitis und D. Hypervitaminose. *Ztschr. f. Kinderheilk*, 1931, 52, 47-54.
44. BORGLIN (N.E.) et LINDSTEN (T.). — On the combined effect of neostigmine and penta methylenetetrazol or B phenyliso-propylamine on magnesium anaesthesia. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, 1949, 5, 309-320.
45. BOWEN (W.S.). — Effect of calcium-magnesium and pH on adenosine triphosphatase activity of myosine B threads. *Am. J. Physiol.*, 1952, 169, 218-22.

46. BOYD (T.E.) et BROSMAN (J.J.) — Inhibition and impulse summation on the mammalian neuro-muscular junction. *J. Neurophysiol.*, 1938, 1, 497-507.
47. BOYD (L.J.) et SCHERF (D.). — Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardia. *Am. J. Med. Sci.*, 1943, 906, 43-48.
48. BOZLER (E.). — Interactions between magnesium, pyrophosphates and the contractile éléments. *J. Gen. Physiol.*, 1955, 38, 53-58.
49. BOZLER (E.). — The effect of polyphosphates and magnesium on the mechanical properties of extracted muscle fibers. *J. Gen. Physiol.*, 1956, 39, 789-800.
50. BRAVERMAN (I.) et MORGULIS (S.). — The inhibition of the adenosine triphosphatase activity of actomyosin by magnesium ions. *J. Gen. Physiology.*, 1948, 31, 411-15.
51. BRIGGS (A.P.). — A Colorimetric method for the determination of small amounts of Magnesium. *J. Biol. Chem.*, 1922, 52, 349-355.
52. BROOKFIELD (R.W.). — The effects of the injection of certain salts on the calcium, magnesium, and inorganic phosphorus of the serum of the rabbit. *Biochem. J.*, 1934, 28, 725-733.
53. BROOKFIELD (R.W.). — Magnesium deficiency in the rat. *Brit. Med. J.*, 1934, 1, 848-9.
54. BROOKFIELD (R.W.). — The magnesium content of serums in renal insufficiency. *Quart. J. Med.*, 1937, 6, 87-92.
55. BROSNAN (J.J.) et BOYD (T.E.). — Agents which antagonize the curare like action of magnesium. *Am. J. Physiol.*, 1937, 119, 281-2.
56. BROWN (H.). — The mineral content of human, dog, and rabbit skin. *J. Biol. Chem.*, 1926, 68, 729-36.
57. BRULL (L.). — Recherches sur le métabolisme minéral. La grandeur des besoins d'entretien en calcium, phosphore et magnésium. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 6^e S. 1936, 1, 444-60.
58. BRYANT (G.W.), LEHMANN (G.) et KNOEPEL (P.K.). — The action of magnesium on the central nervous system and its antagonism by calcium. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1939, 65, 318-321.
59. BUCHANAN (J.M.), HASTINGS (A.B.) et NESBETT (F.B.). — The effect of the ionic environment on the synthesis of glycogen from glucose in rat liver slices. *J. Biol. Chem.*, 1949, 180, 435-455.
60. BUCKNER (G.D.) et PETER (A.M.). — The mineral content of the normal white rat during growth. *J. Biol. Chem.*, 1922, 54, 5-9.
61. BULL (G.M.). — The Uraemias. *Lancet*, 1955, 731-736.
62. BULGER (H.A.) et GAUSMANN (F.). — Magnesium metabolism in hyperparathyroidism. *J. Clin. Investig.*, 1933, 12, 1135-1142.
63. BURNETT (T.C.). — On the production of glycosuria in rabbits by the intravenous injection of sea-water made isotonic with the blood. *J. Biol. Chem.*, 1907-08, 4, 57-62.
64. BUTLER (A.M.). — Diabetic Coma. *N. England J. Med.*, 1950, 243, 648-659.
65. BUTLER (A.M.), TALBOT (N.B.), BURNETT (C.H.), STANBURY (J.B.), MAC LACHLAN (E.A.). — Metabolic studies in diabetic coma. *Tr. A. Am. Physicians*, 1947, 60, 102-9.
66. CANIVET (J.). — Variations de quelques substances minérales en cours du diabète. Sodium, Potassium, Magnésium. *Thèse Paris*, 1949.
67. CANTAROW (A.C.) et TRUMPER (M.). — Clinical Biochemistry, 4^e Edition 1950, Saunders Cie.
68. CANTAROW (A.) et HAURY (V.G.). — Diffusion of calcium, magnesium and phosphorus into the peritoneum. *Am. J. Physiol.*, 1939, 126, 66-74.
69. CANTAROW (A.), HAURY (V.G.) et WHILBECK (C.C.). — Effect of parathyroid hormone on diffusion of calcium, magnesium and phosphorus into the peritoneum. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1938, 39, 15-17.
70. CARLSON (A.J.). — On the chemical conditions for the heart activity, with special reference to the heart of limulus. *Am. J. Physiol.*, 1906, 16, 378-408.
71. CARR (C.W.) et WOODS (K.R.). — The binding of magnesium ions in solutions of various proteins. *Arch. Biochem.*, 1955, 55, 1-8.
72. CARR (C.W.). — Competitive bindings of calcium and magnesium with serum albumin. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1955, 89, 546-9.

73. CARR (M.H.) et FRANK (H.A.). — Improved method for determination of calcium and magnesium in biological fluids by EDTA titration. *Am. J. Clin. Path.*, 1956, 26, 1157-68.
74. CLOETENS (R.). — Über den Aktivierungsmechanismus der alkalischen phosphatase II durch Metallionen. *Biochem. Ztschr.*, 1940-1941, 307, 358-365.
75. COHEN (H.). — The magnesium content of the cerebrospinal and other body fluid. *Quart. J. Med.*, 1927, 20, 173-86.
76. COLBY (R.W.) et FRYE (C.M.). — Effect of feeding various levels of calcium, potassium and magnesium to rats. *Am. J. Physiol.*, 1951, 166, 209-12.
77. COLBY (R.W.) et FRYE (C.M.). — Effect of feeding high levels of protein and calcium in rat rations on magnesium deficiency syndrome. *Am. J. Physiol.*, 1951, 166, 408-12.
78. CONWAY (E.J.) et CRUESS-CALLAGHAN (G.). — Magnesium and chloride « permeations » in muscle. *Biochem. J.*, 1937, 31, 828-836.
79. COONS (C.M.) et BLUNT (K.). — Retention of nitrogen, calcium, phosphorus and magnesium by pregnant women. *J. Biol. Chem.*, 1930, 86, 1-16.
80. COPE (C.L.) et WOLFF (B.). — Ultrafiltrable serum magnesium in hypothyroidism. *Biochem. J.*, 1942, 36, 413-416.
81. COPELAND (B.E.) et SUNDERMAN (F.M.). — Magnesium binding property of serum proteins. *J. Biol. Chem.*, 1952, 197, 331-41.
82. COPPO (M.) et FRUGONI (P.). — Sull' importanza delle paratiroidi nella regolazione del contenuto totale in magnesio dell' organismo. *Lo Sperimentale*, 1935, 89, 67-75.
83. CORABOEUF (E.) et BOISTEL (J.). — L'action des taux élevés de gaz carbonique sur le tissu cardiaque, étudiée à l'aide de microélectrodes intracellulaires. *Coupe Rein. C. R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 654-658.
84. CORKILL (A.B.) et ENNOR (A.H.). — Magnesium and carbohydrate metabolism. *Med. J. Australia*, 1938, 1, 113-127. Cité par DUCKWORTH : *Nutrition Abstr. and Rev.*, 1939, 8, 841.
85. COTLOVE (E.), HOLLIDAY (M.A.), SCHWARTZ (R.) et WALLACE (W.M.). — Effects of electrolyte depletion and acid base disturbance on muscle cations. *Am. J. Physiol.*, 1951, 167, 665-75.
86. CRAMER (W.). — Experimental production of kidney lesions by diet. *Lancet*, 1932, 223, 174-5.
87. CULLEN (G.E.), WILKINS (W.E.) et HARRISON (T.R.). — The electrolytes content of hearts and other tissues from cases with various diseases. *J. Biol. Chem.*, 1933, 102, 415-23.
88. CURTIS (A.H.). — Magnesium sulphate solution as an aid in anesthesia. *J.A.M.A.*, 1921, 77, 1492-3.
89. DALLEMAGNE (M.J.). — Réflexion sur la biochimie de l'os. *J. Suisse Med.*, 1952, 34, 845-848.
90. DALLEMAGNE (M.J.) et MELON (J.). — L'état chimique du magnésium et du sodium des sels osseux. *Arch. Internat. physiol.* (Liège), 1950, 58, 188-200.
91. DANIELS (A.L.) et EVERSON (G.J.). — A study of the magnesium needs of preschool children. *J. Nutrition*, 1936, 11, 327-41.
92. DANZIG (E.L.) et WALKER (W.J.). — Acute magnesium depletion and its effect on the electrocardiogram in Dogs. *Clin. Res. Proc.*, 1955, 3, 106.
93. DAY (H.G.), KRUSE (H.D.) et McCOLLUM (E.V.). — Studies on magnesium deficiency in animals. *J. Biol. Chem.*, 1935, 112, 337-59.
94. DE BEER (E.J.), JOHNSTON (C.G.) et WILSON (D.W.). — The composition of intestinal secretions. *J. Biol. Chem.*, 1935, 108, 113-120.
95. DECHERD (G.M.) Jr. et HERRMANN (G.R.). — Association of paroxysmal atrial tachycardia with atrial flutter or fibrillation. *Am. Heart J.*, 1944, 28, 457-475.
96. DEL CASTILLO (J.) et ENGBAEK (L.). — The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J. Physiol.*, 1954, 124, 370-384.
97. DEL CASTILLO (J.) et KATZ (B.). — The effect of magnesium on the activity of motor nerve ending. *J. Physiol.*, 1954, 124, 553-559.
98. DEL CASTILLO (J.) et STARK (L.). — The effect of calcium ions on the motor end plate potentials. *J. Physiol.*, 1952, 116, 507-515.

99. DELMAS-MARSALET, LAFONT et FAURE. — Traitement du delirium tremens par le sulfate de magnésie intraveineux. *Rev. Neurol.*, 1941, 73, 598-600.
100. DE MARIA (W.J.A.) et HARRIS (J.S.). — Effect of magnesium sulfate on the alterations in renal dynamics induced by intravenous hemoglobin. *Am. J. Physiol.*, 1955, 182, 251-255.
101. DENIS (W.) et HOBSON (S.). — A study of the inorganic constituents of the blood serum in nephritis. *J. Biol. Chem.*, 1923, 55, 183-190.
102. DENIS (W.) et TALBOT (F.B.). — Calcium in the blood of children. *Am. J. dis. Child.*, 1921, 21, 29-37.
103. DENSEN (J.R.). — Flame photometric determination of electrolytes in tissue and of calcium in serum. *J. Biol. Chem.*, 1954, 209, 233-240.
104. DEROT (M.) et PIGNARD (P.). — Variations du taux du magnésium sanguin au cours de certaines néphrites. *Bull. Ac. Nat. Méd.*, 1951, 135, 95-7.
105. DESPRÈS (M.). — Action curarisante du chlorure de magnésium. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 602-604.
106. DESSAUER (H.C.), FOX (W.) et GILBERT (N.L.). — Plasma, calcium, magnésium and potassium of viviparaes colubrid snakes during oestrus cycle. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, 92, 299-301.
107. DEVOS (J.). — Influence centrale des ions potassium, calcium et magnésium sur la fréquence cardiaque. *J. Physiol.*, (Paris) 1953, 45, 663-678.
108. DI MACCO (G.) (cité par VAN DELLEM et MILLER (41), AGNOLI et BUSSA (1). — Effet de l'atropine sur l'action hypotensive du magnésium. *Riv. di Pat. Sperm.*, 1930, 5, 313.
109. DINE (R.F.) et LAVIETES (P.H.). — Serum magnesium in thyroid disease. *J. Clin. Investig.*, 1942, 21, 781-786.
110. DORSETT (L.). — Intramuscular injection of magnesium sulphate for control of convulsions in eclampsie. — *Am. J. Obsv.*, 1926, 11, 227-231.
111. DUBOIS (K.P.), ALBAUM (H.G.) et POTTER (V.R.). — Adenosine Triphosphate in magnesium anesthesia. *J. Biol. Chem.*, 1943, 147, 699-704.
112. DUCKWORTH (J.). — Magnesium in Animal Nutrition. *Nutrition Abst. and Rev.*, 1939, 8, 841-860.
113. DUCKWORTH (J.), GODDEN (W.). — Replenishment of depleted skeletal reserves of magnesium. *Biochem. J.*, 1943, 37, 595-598.
114. DUCKWORTH (J.), GODDEN (W.) et WARNOCK (G.M.). — Effect of acute magnesium deficiency on bone formation in rats. *Biochem. J.*, 1940, 34, 97-108.
115. DUCKWORTH (J.) et WARNOCK (G.M.). — Magnesium requirements of man in relation to calcium requirement, with observations on the adequacy of diets, in common use. *Nutrition Abst. and Rev.*, 1942-43, 12, 167-183.
116. DUNCAN (C.W.), HUFFMAN (C.F.) et ROBINSON (C.W.). — Magnesium studies in calves I Tetany produced by a ration of milk or milk with various supplements. *J. Biol. Chem.*, 1935, 108, 35-44.
117. EDMONSON (H.A.), BERNE (C.J.), HOMANN (R.E.) et WERTMAN (M.). — Calcium, potassium, magnesium and amylase disturbances in acute pancreatitis. *Am. J. Med.*, 1952, 12, 34-42.
118. ELIEL (L.P.), SMITH (W.O.) et HAWRYLKO (J.). — Metabolic interrelation of calcium and magnesium in patients with and without osteolytic disease. *J. Clin. Investig.*, 1957, 36, 887.
119. ELKINTON (J.R.). — The role of magnesium in body fluids. *Clin. Chem.*, 1957, 3, 319-31.
120. ELEK (S.R.) et KATZ (L.N.). — Further observations on action of drugs on coronary vessel caliber ; peredrine, angiotonine, renin, quinidine, insulin, coramine, magnesium sulphate, morphine, acid alcali. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1942, 75, 178-182.
121. ENGBAEK (L.). — Investigation on the course and localization of magnesium anesthesia. A comparison with ether anesthesia. *Acta Pharmac. Toxic.*, 1948, 4, Supplem. I, 189.
122. ENGBAEK (L.). — The Pharmacological actions of magnesium ion with particular reference to the neuro-muscular and cardiovascular system. *Pharmacol. Rev.*, 1952, 4, 396-414.

123. ENGELHARDT (W.A.) et LJUBIMOVA (M.N.). — Myosine and adenosine triphosphatase. *Nature*, 1939, 144, 668-9.
124. ENSELBERG (C.D.), SIMMONS (H.G.) and MINTZ (A.A.). — The effects of magnesium upon cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.*, 1950, 39, 703-712.
125. ETTELDORF (J.N.), CLAYTON (C.W.), TUTTLE (A.H.) et HOUCK (C.R.). — Renal function studies in pediatrics. II Influence of magnesium sulfate on renal hemodynamics in normal children. *Am. J. Dis. Child.*, 1952, 83, 301-5.
126. ETTELDORF (J.N.) et TUTTLE (A.H.). — The effects of magnesium sulfate on renal function in children with acute glomerulo-nephritis. *J. Pediatr.*, 1952 41, 524-527.
127. EULER (H. von) et RYDBOM (M.). — Über den Einfluss von Magnesiumsalzen auf Knochenbildung und Rachitis. *Biochem. Ztschr.*, 1931, 241, 14-22.
128. FAHRING (C.) et WACKER (L.). — Über die Bedeutung des Magnesium für das Zustandekommen der Ermüdung durch muskellarbeit. *Beitr. z. Path. Anat. u.z. Allg. Path.*, 1929, 83, 115-25 et 126-34.
129. FAWCETT (F.W.) et GENS (J.P.). — Magnesium poisoning following an enema of Epsom salt solution. *J.A.M.A.*, 1943, 123, 1028-9.
130. FELDBERG (W.) et HEBB (C.). — The effects of magnesium ions and of creatine phosphate on the synthesis of acetylcholine. *J. Physiol.*, 1947, 106, 8-17.
131. FELDERBERG (W.) et MANN (T.). — Formation of acetylcholine in cell-free extracts from brain. *J. Physiol.*, 1945, 104, 8-20.
132. FENN (W.O.) et HÆGE (L.F.). — The penetration of magnesium into frog muscle. *J. Cellul. Physiol.*, 1942, 19, 37-46.
133. FIDLER (A.). — Recherches sur les cations du sang dans certains états physiologiques et pathologiques, surtout dans la décompensation de l'appareil cardio-vasculaire. *J. Physiol.*, Paris, 1934, 32, 1121-4.
134. FISCHBERG (A.M.). — Hypertension and nephritis. 1 vol. *Lea et Febiger. Philadelphia*, 1954.
135. FITZGERAL (M.G.) et FOURMAN (P.). — On Experimental study of magnesium deficiency in man. *Clin. Sci.*, 1956, 15, 635-647.
136. FITZPATRICK (R.J.). — The in vivo potentiation by magnesium salts of the uterine response to posterior pituitary extracts in the bovine. *J. Pharm. (London)*, 1956, 8, 403-9.
137. FLEXNER (L.B.). — The chemistry and nature of the cerebrospinal fluid. *Physiol. Rev.*, 1934, 14, 161-87.
138. FLINK (E.B.). — Magnesium deficiency syndrome in man. *J.A.M.A.*, 1956, 160, 1406-1409.
- 138 bis. FLINK (E.B.), MC COLLISTER (R.), PRASAD (A.S.), MELBY (J.C.) et DOE (R.P.). — Evidences for clinical Magnesium deficiency. *Ann. Intern. Med.*, 1957, 47, 956-68.
139. FLINK (E.B.), STUTZMAN (F.L.), ANDERSON (A.R.), KONIG (Th.) et FRASER (R.). — Magnesium deficiency after prolonged parenteral fluid administration and after chronic alcoholism complicated by delirium tremens. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1954, 43, 169-183.
140. FRANKE (H.). — Magnesium und Kohlehydratstoffwechsel. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1933-34, 174, 727-741.
141. FRASER (A.M.). — The effect of magnesium on the response of the uterus to posterior pituitary hormone. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1939, 66, 85-94.
142. FREUNDLICH (J.). — Paroxysmal ventricular tachycardia. *Am. Heart J.*, 1946, 31, 557-564.
143. GARB (S.). — The effects of potassium, ammonium, calcium strontium and magnesium on the electrogram and myogram of mammalian heart muscle. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1951, 101, 317-26.
144. GARDNER (L.I.), MC LACHLAN (E.A.), PICK (W.), TERRY (M.L.) et BUTLER (A.M.). — Etiologic factors in tetany of newly born infants. *Pediatrics* 1950, 5, 228-239.
145. GARNER (R.J.). — Colorimetric determination of magnesium in plasma or serum by means of titan yellow. *Biochem. J.*, 1946, 40, 828-31.
146. GIVENS (M.H.). — Studies in calcium and magnesium metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1918, 34, 119-130.

147. GLASS (S.J.) Jr. et WALLACE (H.S.). — Preoperative treatment for post-operative comfort ; report of synergistic anesthesia. *J.A.M.A.*, 1922, 78, 24-26.
148. GLICKSMAN (A.S.), SCHWARTZ (M.K.), BANE (H.), ROBERTS (K.E.) et RANDALL (H.T.). — Physiologic distribution and excretion of Mg 28 in Dogs and Man. *Clin. Res. Proceed.*, 1956, 4, 14.
149. GODDEN (W.) et DUCKWORTH (J.). — Variations in serum magnesium and in the partition of serum calcium in normal parturition and in milk fever. *Biochem. J.*, 1935, 29, 445-455.
150. GOTTFRIED (S.P.) et WILLNER (H.H.). — Blood chemistry of schizophrenic patients before, during and after insulin shock therapy ; preliminary studies. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1949, 62, 809-817.
151. GORDON (H.T.) et WELSCH (J.H.). — The role of ions in axon surface reactions to toxic organic compounds. *J. Cellul. Physiol.*, 1948, 31, 395-419.
152. GRAY (I.) et JORDAN (W.S.). — Magnesium protection in mechanical trauma. *Arch. Biochem.*, 1955, 57, 521-2.
153. GREENBERG (D.M.) et AIRD (R.B.). — Blood and spinal fluid magnesium and calcium levels in epilepsy and convulsive states. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1938, 37, 618-620.
154. GREENBERG (D.M.), LUCIA (S.P.) et TUFTS (E.V.). — The effect of magnesium deprivation on renal function. *Am. J. Physiol.*, 1938, 121, 424-30.
155. GREENBERG (D.M.), LUCIA (S.P.), MAC KEY (M.A.) et TUFTS (E.V.). — The magnesium content of the plasma and the red corpuscles in human blood. *J. Biol. Chem.*, 1933, 100, 139-48.
156. GREENBERG (D.M.) et MAC KEY (M.A.). — The effect of parathyroid extract on blood magnesium. *J. Biol. Chem.*, 1932, 98, 765-768.
157. GREENBERG (D.M.) et TUFTS (E.V.). — Variations in the magnesium content of the normal white rat with growth and development. *J. Biol. Chem.*, 1936, 114, 135-8.
158. GREENBERG (D.M.) and TUFTS (E.V.). — The nature of magnesium tetany. *Am. J. Physiol.*, 1938, 121, 416-23.
159. GREENE (C.N.) et POWER (M.H.). — The distribution of electrolytes between serum and the in vivo dialysate. *J. Biol. Chem.*, 1931, 91, 183-202.
160. GREENWALD (I.) et GROSS (J.). — The effect of thyroparathyroidectomy in dogs upon the excretion of calcium, phosphorus and magnesium. *J. Biol. Chem.*, 1925, 66, 185-199.
161. GUTHRIE (C.C.) et RYAN (A.H.). — On the alleged specific anaesthetic properties of magnesium salts. *Am. J. Physiol.*, 1910, 26, 329-46.
162. HALL (D.G.). — Serum magnesium in pregnancy. *Obst. Gyn.*, N.Y., 1957, 9, 158-62.
163. HALL (V.E.) et ELLIS (F.A.). — Mechanism of magnesium hypothermia in the rabbit. *Feder. Proc.*, 1950, 9, 55.
164. HAMBURGER (J.) et RICHERT (G.). — Enseignements tirés de la pratique du rein artificiel pour l'interprétation des désordres électrolytiques de l'urémie aiguë. *Rev. française d'Etudes Clin. et Biol.*, 1956, 1, 39-55.
165. HAMMARSTEN (J.F.) et SMITH (W.O.). — Serum magnesium and other electrolytes in insulin induced hypoglycemia. *Am. J. Psychiatr.*, 1955-56, 112, 1024-5.
- 165 bis. HAMMARSTEN (J.F.) et SMITH (W.O.). — Symptomatic magnesium deficiency in man. *N. England J. Med.*, 1957, 256, 897-9.
166. HAMMET (F.S.). — Changes in the calcium, magnesium and phosphorus of bone during growth. *J. Biol. Chem.*, 1925, 64, 685-92.
167. HARCOURT (R.M.) et HAMBERGER (M.). — The antagonistic action of magnesium against tetracycline in vitro and in vivo. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1956, 48, 815.
168. HARMON (M.). — Parathyroid adenoma in a child : report of a case presenting as central nervous system disease an complicated by magnesium deficiency. *A.M.A.J. Dis. Child.*, 1956, 91, 313-25.
169. HARRIS (J.S.) et DE MARIA (W.J.A.). — Effects of magnesium sulfate on renal dynamics of normal dogs. *Am. J. Physiol.*, 1951, 166, 199-201.
170. HARRIS (J.S.) et DE MARIA (W.J.A.). — Effect of magnesium sulfate on renal dynamics in acute glomerulo nephritis in children. *Pediatrics*, 1953, 11, 191-205.

171. HARRIS (A.S.), ESTANDIA (A.), SMITH (H.T.), OLSEN (R.W.), FORD (T.J.) Jr. et TILLOTSON (H.F.). — Magnesium salts in suppression of ectopic ventricular tachycardia accompagnying acute myocardial infarction. *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 251-258.
172. HARRIS (W.H.) et SONNENBLICK (E.H.). — Calcium and magnesium in cerebrospinal fluid. *Yale J. Biol.*, 1955, 27, 297-303.
173. HASTINGS (A.B.), MCLEAN (F.C.), EICHELBERGER (L.), HALL (J.L.) et DA COSTA (E.). — The ionization of calcium, magnesium and strontium citrates. *J. Biol. Chem.*, 1934, 107, 351-70.
174. HAUBOLD (H.A.) et MELTZER (S.J.). — Special anesthesia by magnesium sulphate Report of seven operations performed under its influence. *J.A.M.A.*, 1906, 46, 647-650.
175. HAURY (V.G.). — The broncho-dilator action of magnesium and it antagonistic action (dilator action) against pilocarpine, histamine and baryum chloride. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1938, 64, 58-64.
176. HAURY (V.G.). — Modification of titan yellow method for determination of small amounts of magnesium in biologicals fluids. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1938, 23, 1079-1084.
177. HAURY (V.G.). — The effect of intravenous injections of magnesium sulfate on the vascular system. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1939, 65, 453-60.
178. HAURY (V.G.). — Effect to intravenous injections of magnesium sulfate on volume of extremities. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1939, 24, 951-52.
179. HAURY (V.G.). — Blood serum magnesium in bronchial asthma and its treatment by the administration of magnesium sulfate. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1940, 26, 340-1.
180. HAURY (V.G.). — Variations in serum magnesium in health and disease. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1942, 27, 1361-75.
181. HAURY (V.G.) et CANTAROW (A.). — Effect on magnesium sulfate on serum and peritoneal fluid calcium, magnesium, inorganic phosphorus. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1940, 43, 335-6.
182. HAURY (V.G.) et CANTAROW (A.). — Variations of serum magnesium in 52 normal and 440 pathologic patients. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1942, 27, 616-22.
183. HAY (M.). — The action of saline cathartics. *J. Anat. and Physiol.*, 1882, 16, 596-599.
184. HAYNES (B.W.) Jr., CRAWFORD (E.S.), DE BAKEY (M.E.). — Magnesium metabolism in surgical patients. *Ann. Surg.*, 1952, 136, 659-67.
185. HAZARD (R.) et SAVINI (E.). — Action antinicotinique de l'ion magnésium. *Arch. internat. pharmacodyn.*, (Gand) 1951, 88, 393-400.
186. HAZARD (R.) et VAILLE (C.). — Action du magnésium sur la glycémie chez le lapin. *Arch. internat. pharmacodyn.*, (Gand) 1936, 54, 210-18.
187. HAZARD (R.) et WURMSER (L.). — Action du magnésium sur l'excitabilité du sympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 944-6.
188. HAZARD (R.) et WURMSER (L.). — Action des sels de magnésium sur les vasoconstricteurs rénaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, 525-28.
189. HAZARD (R.) et WURMSER (L.). — Antagonisme de l'ion potassium et de l'ion magnésium sur l'adrénalino-sécrétion. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 117, 864-66.
190. HAZARD R.(.) et WURMSER (L.). — Différenciation par le magnésium des effets de l'ion potassium et de ceux de l'acétylcholine. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 1424-7.
191. HEAGY (F.C.) et BURTON (A.C.). — Effect of intraveinuous injection of magnesium chloride on the body temperature of the unanesthetized dog, with some observations on magnesium levels and body temperature in man. *Am. J. Physiol.*, 1948, 152, 407-16.
192. HEINICKE (H.R.), HARPER (A.E.), EVEHJEM (C.A.). — Protein and amino acid requirement of the guinea pig II Effect of age, potassium and magnesium and type of protein. *J. Nutrition.* 1956, 53, 269-80.
193. HELLER (B.I.), HAMMARSTEN (J.F.) et STUTZMAN (F.L.). — Concerning the effects of magnesium sulfate on renal function, electrolyte excretion and clearance of magnesium. *J. Clin. Investig.*, 1953, 32, 858-61.

194. HENNEMAN (P.) et CARROL (E.L.). — The suppression of urinary calcium and magnesium excretion by oral sodium phytate. *J. Clin. Investig.*, 1955, *34*, 939-40.
195. HENNEMAN (P.), CARROL (E.L.) et ALBRIGHT (F.). — The effect of sodium phytate on calcium and magnesium metabolism. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1956, *16*, 931.
196. HERRMANN (R.). — Flammenspektronutrische Mg-Bestimmung in Serum. *Ztschr. ges. exp. Med.*, 1955, *126*, 371-4.
197. HEYMANS (C.) et CAPEL (L.). — Influence du magnésium et du calcium sur la régulation proprioceptive de la pression artérielle. *Arch. internat. pharmacodyn.* (Gand) 1945, *71*, 164-72.
198. HEYSTED (D.M.), VITALE (J.G.) et MC GRATH (H.). — The effect of low temperature and dietary calcium upon magnesium requirement. *J. Nutrition*, 1956, *58*, 175-88.
199. HILLS (A.G.), PARSONS (D.W.), ROSENTHALD (O.) et WEBSTER (G.D.). — Observations of magnesium metabolism in man. *J. Clin. Investig.*, 1935, *34*, 940.
200. HIRSCHFELDER (A.D.). — Antagonization of the narcotic action of magnesium salts by potassium sodium and other monovalent cations, with a contribution to theory of narcosis and analgesia. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1929, *37*, 399-412.
201. HIRSCHFELDER (A.D.). — Clinical manifestations of high and low plasma magnesium ; dangers of Epsom salt purgation in nephritis. *J.A.M.A.*, 1934, *102*, 1138-41.
202. HIRSCHFELDER (A.D.). — Effect of renal insufficiency upon plasma magnesium and magnesium excretion after ingestion of magnesium sulfate. *J. Biol. Chem.*, 1934, *104*, 647-53.
203. HIRSCHFELDER (A.D.) et HAURY (V.G.). — Clinical manifestation of high and low magnesium. *J.A.M.A.*, 1934, *102*, 1138-41.
204. HIRSCHFELDER (A.D.) et HAURY (V.G.). — Variations in plasma magnesium and potassium in epilepsy. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1935-36, *33*, 40-42.
205. HIRSCHFELDER (A.) et HAURY (V.). — Variations in magnesium and potassium associated with essential epilepsy. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1938, *40*, 66-68.
206. HIRSCHFELDER (A.D.) et SERLES (E.R.). — A rapid Method for determining magnesium in blood and urine. *J. Pharm. and Experim. Therap.*, 1932, *45*, 264.
207. HIRSCHFELDER (A.D.) et SERLES (E.R.). — A simple adaptation of Kolthoff's colorimetric method for the determination of magnesium in biological fluids. *J. Biol. Chem.*, 1934, *104*, 635-45.
208. HIRVONEN (L.). — Effect of Chlorides of alkali and of alkaline earth metals on the isolated rabbit auricle. *Ann. Medic. Experiment. Biol. Fenniae*, 1956, *34*, suppl. I, 1-26.
209. HOFF (H.E.), SMITH (P.K.) et WINKLER (A.W.). — The relation of blood pressure and concentration in serum of potassium, calcium and magnesium. *Am. J. Physiol.*, 1939, *127*, 722-30.
210. HOFF (H.E.), SMITH (P.K.), WINKLER (A.W.). — Effect of magnesium on the nervous system in relation to its concentration in serum. *Am. J. Physiol.*, 1940, *130*, 292-7.
211. HOFFMAN (B.F.), SUCKLING (E.E.). — The effect of several cations on cardiac transmembrane potentials. En préparation, cité dans (256).
212. HOOBLER (S.W.), KRUSE (H.D.) et MC COLLUM (E.V.). — Studies on magnesium deficiency in animals VIII the effect of magnesium deprivation on the total and ultrafiltrable calcium and magnesium of the serum. *Am. J. Hyg.*, 1937, *25*, 86-106.
213. HOPKINS (Th.), HOWARD (J.E.) et EISENBERG (H.). — Ultrafiltration studies on calcium and phosphorus in human serum. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1952, *91*, 1-21.
214. HOLT (E.L.), COURTNEY (A.M.), FOLEY (H.L.). — The chemical composition of diarrheal as compared with normal stools in infants. *Am. J. Dis. Child.*, 1913, *9*, 213.
215. HOUSE (W.B.) et HOGAN (A.G.). — Injury to guinea pigs that follows a high intake of phosphates. The modifying effect of magnesium and potassium. *J. Nutrition*, 1955, *55*, 507-17.

216. HSU, YU CHUN. — The influence of the magnesium concentration in the Ringer's solution used for the assay of oxytocin in pituitary (posterior lobe) extracts. *J. Pharm.* (London), 1948, *21*, 146-51.
217. HUEBER (V.) et LEHR (D.). — Wirkung von Magnesium auf der vergiftung mit akonitin. *Arch. Exper. Path. u. Pharmacol.*, 1938, *189*, 25-44.
218. HUMMEL (F.C.), HUNSCHER (H.A.), BATES (M.F.), BONNER (P.), MACY (I.G.) et JOHNSTON (J.A.). — A consideration of the nutritive state in the metabolism of women during pregnancy. *J. Nutrition*, 1937, *13*, 263-78.
219. HUTTER (O.F.) et KOSTIAL (K.). — Effect of magnesium and calcium ions on the release of acetylcholine. *J. Physiol.* (London), 1954, *124*, 234-41.
- 219 bis. JABIR (F.K.), ROBERTS (S.D.) et WOMERSLEY (R.A.). — Studies on the renal excretion of magnesium. *Clin. Sci.* (London), 1957, *16*, 119-24.
220. JACOBY (M.) et FRIEDEL (H.). — Über den calcium magnesium quotienten des Blutserums bei der Oxalsäurevergiftung. *Biochem. Ztschr.*, 1933, *260*, 451-53.
221. JAULMES (C.), DELGA (J.), BENITTE (A.) et RICHARD (S.). — Sur l'élimination urinaire de quelques cations au cours de l'hibernation artificielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, *149*, 1386. 9.
222. JOLYET (F.). — Action du sulfate de magnésie sur les battements du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 1878, *30*, 128-30.
223. JOLYET (F.) et CAHOUS. — Sur l'action physiologique des sulfates de potasse, de soude et de magnésie en injection dans le sang. *Arch. Physiol. norm. et pathol.*, 1869, *2*, 113-20.
224. JOSEPH (D.R.) et MELTZER (S.J.). — The life saving action of physostigmin in poisoning by magnesium salts. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1909-10, *1*, 369-387.
225. JUNG (E.T.) et COOK (F.). — Effect of intraperitoneal magnesium sulfate on parathyroidectomized rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1926-27, *24*, 586-7.
226. KATZ (L.N.), SOSKIN (S.) et FRISH (R.). — Variations in contour of the records found in serial electrocardiograms of the dog. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1934, *32*, 208-09.
227. KIELLEY (W.W.) et MEYERHOF (O.). — A new magnesium activated adenosin triphosphatase from muscle. *J. Biol. Chem.*, 1948, *174*, 387-8.
228. KLEIBER (M.), BOELTER (M.D.D.) et GREENBERG (D.M.). — Fasting catabolism and food utilization of magnesium deficient rats. *J. Nutrition*, 1941, *21*, 363-72.
229. KLEIN (H.), ORENT (E.R.) et MC COLLUM (E.V.). — The effects of magnesium deficiency on the teeth and their supporting structures in rats. *Am. J. Physiol.*, 1936, *112*, 256-62.
230. KRAMER (B.) et TISDALL (F.K.). — A simple method for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum. *J. Biol. Chem.*, 1921, *47*, 475-481.
231. KRUSE (H.D.), ORENT (E.R.) et MC COLLUM (E.V.). — Studies on magnesium deficiency in animals. I Symptomology resulting from magnesium deprivation. *J. Biol. Chem.*, 1932, *96*, 519-39.
- 231 bis. KRUSE (H.D.), ORENT (E.R.) et MC COLLUM (E.V.). — III Chemical changes in the blood following magnesium deprivation. *J. Biol. Chem.*, 1933, *100*, 603-43.
232. KRUSE (H.D.), SCHMIDT (M.M.) et MC COLLUM (E.V.). — IV Reaction to galvanic stimuli following magnesium deprivation. *Am. J. Physiol.*, 1933, *105*, 635-42.
233. KRUSE (H.D.), SCHMIDT (M.M.) et MC COLLUM (E.V.). — V Changes in the mineral metabolism deficiency in animals following magnesium deprivation. *J. Biol. Chem.*, 1934, *106*, 553-72.
234. KUBY (S.A.), NODA (I.) et LARDY (H.A.). — Adenosine triphosphate creatine transphosphorylase. III Kinetic studies. *J. Biol. Chem.*, 1954, *210*, 65-82.
235. KUNKEL (H.O.) et PEARSON (P.B.). — The quantitative requirements of the rat for magnesium. *Arch. Biochem.*, 1948, *18*, 461-5.
236. KUNKEL (K.), PEARSON (P.) et SCHWEIGERT (B.). — Photoelectric determination of magnesium in body fluids. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, *32*, 1027-33.
237. LAFFARGUE (Ph.). — De l'action des sels de magnésie sur la circulation sanguine. *Thèse Paris*, 1879.
238. LAFFONT (M.). — Action comparée des sels de magnésie et de sodium sur la circulation. *Gaz. Méd.*, Paris 1879, *44*, 506-7.

239. LAGET (P.) et LUNGBERG (A.). — Further observations on environmental factors influencing the temperature sensitivity of mammalian nerve fibre. Effects of calcium and other agent. *Acta Physiol. Scandinav.*, 1949, 18, 121-27.
240. LANG (S.) et RIGO (L.). — Über die Wirkung der Magnesium salze auf die Blutzuckerkonzentration. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol.*, 1929, 139, 1-9.
241. LAVOILLAY (J.). — Magnésium et croissance du rat. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, 13, 1205-9 et 1210-13.
242. LAZARD (E.M.). — Intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am. J. Obst.*, 1925, 9, 176-88.
243. LAZARD (E.M.). — Analysis of 575 cases of eclamptic and pré-eclamptic toxemias treated by intravenous injections of magnesium sulphate. *Am. J. Obst.*, 1933, 26, 647-56.
244. LEICHSENRING (J.M.), NORRIS (L.M.) et LAMISON (S.A.). — Magnesium metabolism in college women : observations on the effect of calcium and phosphorus intake levels. *J. Nutrition*, 1951, 45, 477-85.
245. LÉMAIRE (R.), BUSSON (R.) et ORUE (J.). — Variations de concentration du magnésium du sang au cours des deshydratations. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1-2.
246. LEROY (J.). — Nécessité du magnésium pour la naissance de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 94, 431-3.
247. LEUSEN (I.). — Influence de la concentration en magnésium du liquide céphalo-rachidien sur le système vaso-moteur. *Arch. internat. Pharmacodyn.* (Gand), 1948, 77, 50-51.
248. LEVEY (S.), ABBOTT (W.E.), KRIEGER (H.), DAVIS (J.H.). — Metabolic alterations in surgical patients VIII Studies involving iron and magnesium metabolism in patients with gastro-intestinal drainage. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1956, 47, 437-43.
249. LÉVIN (R.M.) et CUMMINGS (J.R.). — A sensitive, accurate, spectrophotometric method for the determination of magnesium in serum. *J. Biol. Chem.*, 1956, 221, 735-42.
250. LIBET (B.) et GÉRARD (R.W.). — Control of the potential rhythm of the isolated frog brain. *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 153-169.
251. LOGAN (M.A.). — The early effects of parathyroid hormone on the blood and urine. *J. Biol. Chem.*, 1939, 127, 711-19.
252. LORENTE DE NO (R.). — A study of nerve physiology. *Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research*. N-Y., 1947.
253. LOWENHAUPT (E.), SCHULMAN (M.P.) et GREENBERG (D.M.). — Basic histologic lesions of magnesium deficiency in rat. *Arch. Path.*, 1950, 49, 427-33.
254. LUBINSKA (L.). — Troubles d'origine périphérique au cours de la narcose magnésienne. *Arch. intern. physiol.*, (Liège) 1935, 41, 456-75.
255. MAASKE (C.A.) et GIBSON (B.). — The effects of magnesium upon denervated mammalian muscle. *Am. J. Physiol.*, 1939, 127, 486-91.
256. MAC BROOKS, HOFFMAN (B.F.), SOCKLING (E.) et RIAS (O.). — Excitability of the heart. *Grune et Stratton*, New-York et London, 1955.
257. MAC CALL (M.L.) et JASS (O.). — The action of magnesium sulfate on cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy. *Am. J. Obst.*, 1956, 71, 1089-96.
258. MC CANCE (R.A.), WHATCHORN (E.). — Inorganic constituents of cerebrospinal fluid. I. Calcium and magnesium. *Quart. J. Med.*, 1931, 24, 371-9.
259. MC CANCE (R.A.) et WIDDOWSON (E.M.). — The fate of calcium and magnesium after intravenous administration to normal persons. *Biochem. J.*, 1939, 33, 523-9.
260. MC CANCE (R.A.), WIDDOWSON (E.M.). — Mineral metabolism of healthy adults on white and brown bread dietaries. *J. Physiol.*, 1942, 101, 44-85.
261. MC CANCE (R.A.) et WIDDOWSON (E.M.). — The significance of urinary calcium magnesium and phosphorus. *J. Physiol.*, 1942, 101, 350-54.
262. MC CANCE (R.A.), WIDDOWSON (E.M.) and LEHMANN (H.). — The effect of Protein intake on the absorption of calcium and magnesium. *Biochem. J.*, 1942, 36, 686-91.
263. MACKAY (E.M.) et OLIVER (J.). — Renal damage following the ingestion of a diet containing an excess of inorganic phosphates. *J. Exper. Med.*, 1935, 61, 319-33.

264. MC LEAN (F.C.), HASTINGS (A.B.). — The conditions affecting the ionization of calcium. *J. Biol. Chem.*, 1935, 108, 285-322.
265. MC NEILE (L.G.) et VRUWINK (J.). — Magnesium sulphate intravenous in case and treatment of preeclampsie and eclampsia. *J.A.M.A.*, 1926, 87, 236-9.
266. MADER (I.J.) et ISERI (L.T.). — Spontaneous Hypopotassemia, hypomagnesiemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosterone like mineralo-corticoid. *Am. J. Med.*, 1955, 19, 976-88.
267. MAGNUSON (W.E.) et DITTMER (K.). — Distribution and excretion of magnesium in the rat using Mg 28 tracer. *Feder. Proc.*, 1955, 14, 249.
268. MAGNUS LÉVY (A.). — Ueber den gebalt normaler menschlicher Organe an Chlor, Calcium, Magnesium and Eisen sowie an Wasser Eiweiss and Fett. *Biochem. Ztschr.*, 1910, 24, 363-80.
269. MANN (P.J.G.), TENNENBAUM (M.) et QUASTEL (J.H.). — Acetylcholine metabolism in central nervous system ; effects of potassium and other cations on acetylcholine liberation. *Biochem. J.*, 1939, 33, 822-35.
270. MARTIN (H.E.), EDMONDSON (H.A.), HOMANN (R.) et BERNE (C.J.). — Electrolyte problems in the surgical patient with particular reference to serum calcium, magnesium and potassium levels. *Am. J. Med.*, 1950, 8, 529-30.
271. MARTIN (H.E.), MEHL (J.) et WERTMAN (M.). — Clinical studies of magnesium metabolism. *Med. Clin. North. America*, 1952, 36, 1157-1171.
272. MARTIN (H.E.) et WERTMAN (M.). — Serum potassium, magnesium and calcium levels in diabetic acidosis. *J. Clin. Investig.*, 1947, 26, 217-28.
273. MASSON (M.), BETOURNE (P.) et BOIZEAU (M.). — Détermination rapide des cations du sérum dans la pratique de la réanimation médicale. *Vie Médicale*, 1955, 36, 1391-99.
274. MASSON (M.), CROSNIER (J.) et RICHET (G.). — Analyse de 93 ionogrammes dans l'insuffisance rénale. Contribution à l'étude du taux du magnésium et des sulfates du plasma. *J. Urologie*, 1955, 61, 333-339.
275. MASSON (M.), MAURAT (J.P.) et RICHET (G.). — Le magnésium plasmatique dans les néphrites chroniques. *J. Urologie*, 1956, 62, 132-140.
276. MATTHEWS (S.A.) et BROOKS (C.). — On the action of magnesium sulfate. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1910, 2, 87-99.
277. MATTHEWS (S.A.) et JACKSON (D.E.). — The action of magnesium sulfate upon the heart and the antagonistic action of some other drugs. *Am. J. Physiol.*, 1907, 19, 5-13.
278. MÊDES (G.). — Magnesium metabolism on purified diets. *J. Biol. Chem.*, 1926, 68, 295-316.
279. MÊDES (G.) et HUMPHREY (G.J.). — Magnesium content of normal rats at different ages. *J. Biol. Chem.*, 1927, 74, 149-51.
280. MEINTZER (R.B.) et STEENBOCK (H.). — Vitamin D and magnesium absorption. *J. Nutrition*, 1955, 56, 285-94.
281. MELTZER (S.S.). — Inhibitory properties of magnesium sulphate and their therapeutic application in tetanie. *J.A.M.A.*, 1916, 66, 931-4.
282. MELTZER (S.J.) et AUER (J.). — Physiological and pharmacological studies of magnesium salts I General anesthesia by subcutaneous injections. *Am. J. Physiol.*, 1905, 14, 366-88.
283. MELTZER (S.J.) et AUER (J.). — Ibid. II The toxicity of intravenous injections. *Am. J. Physiol.*, 1906, 15, 387-405.
284. MELTZER (S.J.) et AUER (J.). — Ibid. III The narcotizing effect of magnesium salts upon nerve fibres. *Am. J. Physiol.*, 1906, 16, 233-51.
285. MELTZER (S.J.) et AUER (J.). — Ibid. IV The relation of the salts to the peristalsis of the gastro intestinal canal. *Am. J. Physiol.*, 1907, 17, 313-20.
286. MELTZER (S.J.) et AUER (J.). — The antagonistic action of calcium upon the inhibitory effect of magnesium. *Am. J. Physiol.*, 1908, 21, 400-19.
287. MENAKER (W.) et KLEINER (I.S.). — Effect of deficiency of magnesium and other minerals on protein synthesis. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1952, 81, 377-8.
288. MENDEL (L.B.) et BENEDICT (S.R.). — The paths of excretion for inorganic compounds. IV The excretion of magnesium. *Am. J. Physiol.*, 1909, 25, 1-22.

289. MENDEL (B.), MUNDELL (D.) et STRELITZ (F.). — Cholinesterase and electrolytes. *Nature*, 1939, 144, 479-80.
290. MERKLEN (F.P.), BERTHAUX (P.) et MAURAT (J.P.). — Effets de l'injection de chlorure de magnésium sur l'électrocardiogramme du chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, 49, 330-33.
291. MERKLEN (F.P.), BERTHAUX (P.) et MAURAT (J.P.). — Bradycardie sinusale et dissociation auriculo-ventriculaire par hypermagnésémie chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 2087-90.
292. MERKLEN (F.P.), BERTHAUX (P.) et MAURAT (J.P.). — Effets de l'injection de chlorure de magnésium sur l'électrocardiogramme du chat, du rat, du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 354-58.
293. METZ (B.) et MOURS-LAROCHE (M.F.). — Évolution de la concentration plasmatique et de l'excrétion urinaire du magnésium au cours du nycthemère chez l'homme normal. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 579-82.
294. MILLER (J.F.). — Tetany due to deficiency in magnesium. *Am. J. Dis. Child.*, 1944, 67, 117-19.
295. MILLER (J.R.) et VAN DELLEN (T.R.). — Electrocardiographic changes following the intravenous administration of magnesium sulfate. I. An experimental study on dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1937-38, 23, 914-18.
296. MILLER (J.R.) et VAN DELLEN (T.R.). — Idem III Combined with digitalis. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1941, 26, 1116-20.
297. MOMMAERTS (W.F.H.M.) and SERAIDARIAN (K.). — A study of the adenosine triphosphatase activity of myosine and actomyosine. *J. Gen. Physiol.*, 1946-1947, 30, 401-11.
298. MOMMAERTS (W.F.H.M.). — The reaction between actomyosin and adenosine triphosphate. *J. Gen. Physiol.*, 1948, 31, 361-75.
299. MONACELLI (R.), TANAKA (H.) et YOE (J.H.). — Spectrochemical determination of magnesium, chromium, nickel, copper and zinc in human plasma. *Clin. Chim. Acta* 1956, 1, 577-82.
300. MOORE (R.M.). — The stimulation of peripheral nerve elements subserving pain sensibility by intra arterial injections of neutral solutions. *Am. J. Physiol.*, 1934-35, 110, 191-7.
301. MOORE (L.A.), HALLMAN (E.T.) et SHOLL (L.B.). — Cardiovascular and other lesions in calves fed diets in magnesium. *Arch. Pathol.*, 1938, 26, 820-38.
302. MOORE (R.M.) et WINGO (W.J.). — Blood level of magnesium ion in relation to lethal anesthetic analgesic and antitetanic effects. *Am. J. Physiol.*, 1942, 135, 492-95.
303. MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.) et ROCHE (A.). — Magnésium et rachitisme expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 676-77.
304. MURTHA (E.F.), BERNARD (P.), MAC NAMARA (B.P.), GROBLEWSKI (G.E.) and WILLS (J.H.). — Site of action of magnesium in treatment of T.E.P.P. intoxication. *Feder. Proc.*, 1955, 14, 373.
- 304 bis. MURTHA (E.F.), MAC NAMARA (B.P.), GROBLEWSKI (G.E.) et WILLS (J.H.). — Site of action of magnesium in treatment of toxic effects produced by T.E.P.P. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1955, 90, 505-7.
305. MYERS (G.B.) et ISERI (L.T.). — Abnormalities of body water, sodium and magnesium pathogenesis. Clinical manifestation Traitment. *Arch. Intern. Med.*, 1955, 95, 503-37.
306. NABARRO (J.D.N.), SPENCER (A.G.) et STOWERS (J.M.). — Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *Quart. J. Med.*, 1952, 21, 225-48.
307. NACHMANSOHN (D.). — Action of ions on cholinesterase. *Nature* 1940, 145, 513-4.
308. NACHMANSOHN (D.) et MACHADO (A.C.). — The formation of acetylcholine : A new enzyme « Choline acetylase ». *J. Neurophysiol.*, 1943, 6, 397-403.
309. NAESS (K.). — The peripheral effects of magnesium and curare. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1952, 8, 137-48.
310. NEILL (D.W.) et NEELY (R.A.). — The estimation of magnesium in serum using titan yellow. *J. Clin. Pathol.*, 1956, 9, 162-3.
311. NEUWIRTH (I.) and WALLACE (G.B.). — On the use of magnesium as an aid in anesthesia. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1929, 35, 171-87.

312. NICCOLINI (G.B.) et GHELARDI-PRIMAVORI (G.). — Preliminari indagini sperimentali tendenti a chiarire il meccanismo di azione di alcuni interventi terapeutici nel morbo di Paget. *Chirurg. degl. Organ. di Movimento*, 1956, 43, 343-57.
313. NIDA (S. von). — Der prä und postoperative Magnesium-Kalzium-Blutspiegel bei Hypophysentumoren. *Munch. Med. Wtschr.*, 1956, 98, 109-110.
314. ORANGE (M.) et RHEIN (H.C.). — Microestimation of magnesium in body fluids. *J. Biol. Chem.*, 1951, 189, 379-86.
315. ORENT (E.R.), KRUSE (H.D.) et MC COLLUM (E.V.). — Studies on magnesium deficiency in animals II Species variations in symptomatology of magnesium deficiency. *Am. J. Physiol.*, 1932, 101, 454-61.
316. ORENT (E.R.), KRUSE (H.D.) et MC COLLUM (E.V.). — Studies on magnesium deficiency in animals. VI Chemical changes in the bone, with associated blood changes, resulting from magnesium deprivation. *J. Biol. Chem.*, 1934, 106, 573-593.
317. PEARSON (P.B.). — High levels of dietary potassium and magnesium and growth of rats. *Am. J. Physiol.*, 1948, 153, 432-5.
318. PECK (C.H.) et MELTZER (S.J.). — Anesthesia in human beings by intravenous injection of magnesium sulfate. *J.A.M.A.*, 1916, 67, 1131-33.
319. PENNA (M.) et GARB (S.). — Relationship of changes in ionic concentrations to the augmentation produced by extra concentration in isolated mammalian ventricular muscle. *Am. J. Physiol.*, 1956, 184, 572-4.
320. PIGNARD (P.). — Microdosage colorimétrique du magnésium sanguin par la 8-hydroxyquinoléine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1950, 32, 401-08.
321. PINCUSSEN (L.) et DIMITRIJEVIC (I.N.). — Ueber Verhältnis calcium : Magnesium im Blute bei der Narkose. *Klin. Wchnschr.*, 1926, 5, 849.
322. PINES (N.). — Magnesium sulfate in treatment of angiospasm. *Lancet*, 1933, 577-79.
323. PINES (I.), SANABRIA (A.) et ARRIENS (R.T.H.). — Mercurial diuretics. The addition of magnesium sulfate to prevent the toxic effects of their intravenous administration. *Brit. Heart. J.*, 1944, 6, 197-213.
324. PLATNER (W.S.), MEYER (D.K.) et WESTFALL (B.A.). — Effect of magnesium ion in glycogen fraction synthesis in rat tissues. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, 92, 394-96.
325. POLONOVSKI (M.). — Pathologie chimique. Masson édit. Paris, 1952.
326. PRASAD (A.S.), FLINK (E.B.) et BROWN (E.B.) Jr. — Plasma ultrafiltrable magnesium in respiratory alkalosis and acidosis. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1957, 96, 629-30.
327. PRIBYL (E.). — Action de l'ion magnésium sur le métabolisme du calcium dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, 258-60.
328. PRINZMETAL (M.) et Coll. — The auricular arrhythmias (p. 323). *Edit. Charles C. Thomas*, Springfield, 1952.
329. PRITCHARD (J.A.). — Use of magnesium ion in management of eclamptogenic toxemia. *Surg. Gyn. Obst.*, 1955, 100, 131-40.
330. PUECH (J.) et CONSTANS (J.P.). — Étude thérapeutique du glutamate de magnésium chez des sujets épileptiques et déficients mentaux. *Sem. Hop. Paris*, 1954, 30, 4170-8.
331. RANDOIN (L.), CAUSERET (J.), HUGOT (D.) et MOREL (G.). — Influence de divers sels magnésiens administrés par voie orale sur la rétention du calcium dans l'organisme. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1952, 34, 1159-63.
332. REDING (R.) et SLOSSE (A.). — Étude préliminaire de l'action du sulfate de magnésium et du magnésium métallique sur le métabolisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 88, 644-6.
333. RIEDESEL (M.L.) et FOLK (G.E.) Jr. — Serum magnesium and hibernation. *Feder. Proc.*, 1956, 15, 151.
334. ROSELLO (H.J.) et PLA (J.C.). — Magnesium sulfate in crisis of asthma. *Prensa. Med. Argent.*, 1936, 23, 1677.
335. ROTHBERGER (C.J.) et ZWILLINGER (I.). — Ueber die Wirkung von Magnesium auf die Strophantia und die Lariam-Tachycardie. *Arch. Exper. Path. u. Pharmacol.*, 1936, 181, 301-316.

336. ROYER (P.). — Le sulfate de magnésium dans le traitement de la phase hypertensive de la glomérulo-néphrite aiguë. *Journées Pédiatriques*, Paris 1954, p. 139-143.
337. RUBIN (M.A.), HOFF (H.E.), WINKLER (A.W.) et SMITH (P.K.). — Intravenous potassium, calcium and magnesium and the cortical electrogram of the cat. *J. Neurophysiol.*, 1943, 6, 23-8.
338. RUBIN (M.J.) et RAPPAPORT (M.). — Mode of action of magnesium sulphate in reducing hypertension of acute glomerulo-nephritis. *Am. J. Med. Sci.*, 1941, 201, 734-45.
339. SALVESEN (H.A.), HASTINGS (A.B.) et MC INTOSH (J.F.). — Blood changes and chemical symptoms following oral administration of phosphates. *J. Biol. Chem.*, 1924, 60, 311-26.
340. SAUNDERS (J.M.). — The action of magnesium in guanidine intoxication. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1935-36, 21, 1236-46.
341. SCHMIDT (C.L.A.) et GREENBERG (D.). — Occurrence, transport and regulation of calcium, magnesium and phosphorus in the animal organism. *Physiol. Rev.*, 1935, 15, 297-434.
342. SCHOLTZ (H.G.). — Notiz über die Wirkung des Parathyreoiden Hormones auf den Magnesium Gehalt des Blutes. *Arch. f. Exper. Path. u. Pharmacol.*, 1931, 159, 233-5.
343. SCHRADER (G.A.), PRICKETT (G.O.) et SALMON (W.D.). — Symptomatology and pathology of potassium and magnesium deficiencies in the rat. *J. Nutrition*, 1937, 14, 85-104.
344. SHUKERS (C.F.), KNOTT (E.M.) et SCHLUTZ (F.W.). — Magnesium balance studies with infants. *J. Nutrition*, 1941, 22, 53-64.
345. SIEBENS (A.A.), HOFFMAN (B.F.), GILBERT (J.L.) et SUCKLING (E.E.). — Effect of rate on excitability of dog's ventricle. *Am. J. Physiol.*, 1951, 166, 610-18.
346. SILVERMAN (S.H.) et GARDNER (L.I.). — Ultrafiltration studies on serum magnesium. *N. England J. Med.*, 1954, 250, 938-41.
347. SIMONSEN (D.G.), WESTOVER (L.M.) et WERTMAN (M.). — Determination of serum magnesium by molybdivanadate method for phosphate. *J. Biol. Chem.*, 1947, 169, 39-47.
348. SJOLLEMA (B.). — Nutritional and metabolic disorders in cattle. *Nutrition Abstr. and Rev.*, 1932, 1, 621-32.
349. SJOLLEMA (B.) et SEEKLES (L.). — Ueber Störungen des Mineralen Regulations-mechanismus bei Krankheiten des Rindes. *Biochem. Z.*, 1930, 229, 358-80.
350. SMITH (S.G.). — Magnesium Potassium Antagonism. *Arch. Biochem.*, 1949, 20, 473-75.
351. SMITH (S.G.). — Respiration and paralysis as they relate to magnesium potassium antagonism. *Am. J. Physiol.*, 1951, 164, 702-09.
352. SMITH (P.W.), WINKLER (A.W.) et HOFF (H.E.). — Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intravenous injection of magnesium salts. *Am. J. Physiol.*, 1939, 126, 720-30.
353. SMITH (P.K.), WINKLER (A.W.) et HOFF (H.E.). — The Pharmacological actions of parenterally administered magnesium salts. *Anesthesiology*, 1942, 3, 323-30.
354. SMITH (P.K.), WINKLER (A.W.), SCHWARTZ (B.M.). — The distribution of magnesium following the parenteral administration of magnesium sulfate. *J. Biol. Chem.*, 1939, 129, 51-56.
355. SNYDER (R.) et KATZENELBOGEN (S.). — Distribution of sodium, potassium, calcium, magnesium, inorganic phosphorus and chloride between the blood serum and cells of normal individuals. *J. Biol. Chem.*, 1942, 143, 223-6.
356. SOBEL (A.E.), HANOK (A.). — A rapid method for the determination of ultra-micro quantities of calcium and magnesium. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1951, 77, 737-46.
357. SOFFER (L.J.), COHEN (C.), GROSSMAN (E.B.), JACOBS (M.) et SOBOTKA (II.). — Magnesium partition studies in graves disease and in clinical and experimental hypothyroidism. *J. Clin. Investig.*, 1941, 20, 429-32.
358. SOFFER (L.), COHEN (C.), LESNICK (G.) et JACOBS (M.). — Effect of sodium iodide, magnesium sulfate, thyroxine and thyrotropic hormone on the blood magnesium partition. *J. Clin. Investig.*, 1944, 23, 263-66.

359. SOFFER (L.J.), DANTES (D.A.), GROSSMAN (E.B.), SOBOTKA (H.) et JACOBS (M.). — Ultrafiltrable magnesium in hyperthyroidism. *J. Clin. Investig.*, 1939, 18, 597-601.
360. STANBURY (J.B.). — The blocking action of magnesium on sympathetic ganglia. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1948, 93, 52-62.
361. STANBURY (J.B.) et FARAH (A.). — Effects of the magnesium ion on the heart and on its response to digoxin. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1950, 100, 445-453.
362. STEWART (J.), REITH (J.W.S.). — The effects of magnesium liming on the magnesium content of pasture and the blood level of magnesium in cows. *J. Comp. Path. and Therap.*, 1956, 66, 1-9.
363. STRAGANOFF (W.) et DAVIDOVITCH (O.). — Two hundred cases of eclampsia treated with magnesium sulfate. A preliminary report. *J. Obstetric. Gynec. Brit., Emp.* 1937, 44, 289-300.
364. STUTZMAN (F.L.) et AMATUZIO (D.S.). — A study of serum and spinal fluid calcium and magnesium in normal humans. *Arch. Biochem.*, 1952, 39, 271-5.
365. STUTZMAN (F.L.) et AMATUZIO (D.S.). — Blood serum magnesium in portal cirrhosis and diabetes mellitus. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1953, 41, 215-19.
366. SUOMALAINEN (P.). — Magnesium and calcium content of hedgehog serum during hibernation. *Nature*, 1938, 141, 471.
367. SUTER (C.) et KLINGMAN (W.O.). — Neurologic manifestations of magnesium depletion states. *Neurology*, 1955, 5, 691-9.
368. SWANSON (W.W.). — Composition of growth ; full term infant. *Am. J. Dis. Child.*, 1932, 43, 10-18.
369. SWANSON (W.W.) et IOB (V.L.). — Mineral composition of the bone and cartilage of the human foetus. *Am. J. Dis. Child.*, 1937, 54, 1025-29.
370. SZEKELY (P.). — The action of magnesium on the heart. *Brit. Heart J.*, 1946, 8, 115-24.
371. SZEKELY (P.) et WYNN (N.A.). — The effects of magnesium on cardiac arrhythmias caused by digitalis. *Clin. Sci.*, 1951, 10, 241-53.
372. SZENT GYORGIE (A.). — Chemistry of muscular contraction. *Academic Press*. New-York, 1947.
373. TAPLEY (D.F.). — Magnesium balance in myxoedematous patients treated with tri-iodothyronine. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1955, 96, 274-78.
374. TAYLOR (W.F.), WINTER (J.E.). — Studies in absorption and excretion of magnesium. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1929, 35, 435-9.
375. TEDESCO (P.A.) cité par AGNOLI (I.). — Ricerche elettrocardiografiche sull'azione del magnesio. *Riv. di pat. sper.*, 1931, 7, 274-83.
376. TIBBETTS (D.M.) et AUB (J.C.). — Magnesium metabolism in health and disease. I Magnesium and calcium excretion of normal individuals ; also the effects of magnesium, chloride and phosphate ions. *J. Clin. Investig.*, 1937, 16, 491-501.
377. TIBBETTS (D.M.) et AUB (J.C.). — II The effects the of parathyroid hormone. *J. Clin. Investig.*, 1937, 16, 503-09.
378. TIBBETTS (D.) et AUB (J.). — III. In Exophtalmic goiter, basophilic adenoma Addison's disease and steatorrhea. *J. Clin. Investig.*, 1947, 16, 511-15.
379. TOSCANO RICO (J.). — Sur le mécanisme de l'action antagoniste exercée par le cation potassium sur la paralysie curariforme magnésienne de l'animal vivant. *C. R. Soc. Biol.*, 1951, 108, 210-11.
380. TREVELYAN (W.E.), MANN (P.F.E.) and HARRISON (J.S.). — The phosphorylase reaction II the influence of magnesium ions on equilibrium. *Arch. Biochem.*, 1952, 39, 440-9.
381. TSAO (T.C.). — The molecular dimensions and the monomer dimer transformation of actin. *Biochem. Biophys. Acta*, 1953, 11, 227-35.
382. TUFTS (E.V.) et GREENBERG (D.M.). — Calcium Involvement in magnesium deficiency. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1936, 34, 292-4.
383. TUFTS (E.V.) et GREENBERG (D.M.). — The Biochemistry of magnesium deficiency I Chemical Changes resulting from magnesium deprivation. *J. Biol. Chem.*, 1938, 122, 693-714.
384. TUFTS (E.V.) et GREENBERG (D.M.). — II. Minimum magnesium required for growth, gestation, and lactation and effects of dietary calcium level thereore. *J. Biol. Chem.*, 1938, 122, 715-26.

385. TYLER (D.B.). — Effect of metal ions and adenosine phosphate on an oxalacetate inhibited succinoxidase. *J. Biol. Chem.*, 1955, 216, 395-403.
386. UNDERHILL (F.P.). — The influence of magnesium salt upon blood sugar content and upon epinephrine hyperglycemia and glycosuria. *J. Biol. Chem.*, 1916, 25, 471-78.
387. UYENO (D.). — The physical properties and chemical composition of human amniotic fluid. *J. Biol. Chem.*, 1919, 37, 77-103.
388. VALENCIA TURRO (R.). — Étude des cations minéraux (K., Na, Ca, Mg) sous l'influence de l'insuline et dans le diabète. *Thèse Paris*, 1954.
389. VALENCIA (R.). — Sur les variations des teneurs en sodium, potassium et magnésium plasmatique sous l'effet de l'insuline. *C. R. Ac. Sci.*, 1955, 241, 244-6.
390. VAN DELLEM (T.R.) et MILLER (J.R.). — Electrocardiographie changes following the intravenous administration of magnesium sulfate. II. An experimental study on dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1939, 24, 840-3.
391. VELLUZ (L.). — Technique de microdosage du magnésium dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 253-4.
- 391 bis. VELLUZ (L.) et VELLUZ (J.). — Sur les variations physiologiques du magnésium sérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 117, 417-8.
392. VERSTRAETEN (J.M.). — Influence de la concentration en ions Potassium, Calcium et magnésium du liquide céphalo-rachidien sur la respiration. *Rev. Belg. Pathol.*, 1950, 20, 1-21.
393. VIDAL FREYRE (A.). — El cation magnesio en la terapeutica. *Prensa Med. Argent.*, 1955, 42, 3075-3080.
394. VIGNES (H.) et POTE (H.). — Magnésium et grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 468-70.
395. VITALE (J.J.), WHITE (P.L.), NAKAMURA (M.), HEGSTED (D.M.), ZAMCHECK (N.) et HELLERSTEIN (E.E.). — Interrelationships between experimental hypercholesterolemia, magnesium requirement and experimental atherosclerosis. *J. Experim. Med.*, 1957, 106, 757-66.
396. VOEGTLIN (C.) et Mc CALLUM (W.G.). — Influence of various salts upon tetany following parathyroidectomy. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1910-11, 2, 421-54.
397. WACKER (L.) et FAHRIG (C.). — Ueber die Mineralischen und lipoiden Bestandteile des Blutserums bei der Essentiellen hypertension im Vergleich zu den Physiologischen Verhältnissen. *Klin. Wchnschr.*, 1932, 11, 762-6.
398. WAKLER (B.S.), BOYD (W.C.), ASIMOV (I.). — Biochemistry and human metabolism. *Williams et Wilkins Cie*, Baltimore, 1952, p. 592.
399. WALKER (B.S.) et WALKER (E.W.). — Normal magnesium metabolism and its significant disturbances. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1936, 21, 713-21.
400. WALLACE (G.B.) et BRODIE (B.B.). — Observations on kation shifts following magnesium and calcium injections. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1941, 72, 44.
401. WATCHORN (E.). — The effects of excessive intake of magnesium by the rat ; especially concerning the factors relating to the production of renal calculi. *J. Hygiene*, 1932, 32, 156-70.
402. WATCHORN (E.). — Serum magnesium in relation to menstruation with a note on the calcium. *Brit. J. Exper., Path.* 1926, 7, 120-6.
403. WATCHORN (E.) et MC CANCE (R.A.). — Inorganic constituents of cerebrospinal fluid ; II ultrafiltration of calcium and magnesium from human sera. *Biochem. J.*, 1932, 26, 54-64.
404. WATCHORN (E.) et MC CANCE (R.A.). — Subacute magnesium deficiency in rats. *Biochem. J.*, 1937, 31, 1379-90.
405. WEIDMANN (S.). — Effects of calcium ions and local anesthetics on electrical properties of Purkinje fibers. *J. Physiol.*, (London) 1955, 129, 568-82.
406. WEIL (H.P.), GUILLAUMIN (C.) et WEISMANN-NETTER (R.). — Le calcium et le magnésium sérique chez l'adulte normal, hypertendu ou athéromateux. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 88, 732-4.
407. WEISSENBAACH (R.J.), LIÈVRE (J.A.) et WOLFF (R.). — Diminution du magnésium du sérum sanguin dans le myélome multiple et la myélomatose décalcifiante diffuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1939, 53, 246-7.
408. WENNER (W.F.). — The prevention of tetany by the oral administration of magnesium lactate. *Am. J. Physiol.*, 1297, 81, 392-404.

409. WESTON (P.G.) et HOWARD (M.Q.). — Magnesium sulphate as sedative. *Am. J. Med. Sci.*, 1923, 165, 431-3.
410. WIDDOWSON (E.M.), MC CANCE (R.A.) et SPRAY (C.M.). — The chemical composition of the human body. *Clin. Sci.*, 1951, 10, 113-125.
411. WIKI (B.). — Sur les propriétés pharmacodynamiques des sels de magnésium. *J. Biol. et Path. Gen.*, 1906, 8, 794.
412. WIKI (B.). — Sur l'action anesthésiante locale du sulfate de magnésium. *Arch. internat. pharmacodyn.* (Gand), 1911, 21, 415-25.
413. WILLIS (M.H.) et SUNDERMAN (F.W.). — Nomograms for calculating magnesium ion in serum and ultrafiltrate. *J. Biol. Chem.*, 1952, 197, 343-5.
414. WINKLER (A.M.), SMITH (P.K.) et HOFF (H.E.). — Intravenous magnesium sulfate in the treatment of nephritic convulsions in adults. *J. Clin. Invest.*, 1942, 21, 207-16.
415. WINTER (J.E.) et RICHEY (C.H.). — Magnesium absorption in dogs. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1931, 41, 245-54.
416. WINTER (J.E.) et RICHEY (C.H.). — Human absorption of magnesium with and without aspirin and other adjuvants. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1931, 42, 179-83.
417. WOLF (A.). — The effective use of non dehydrating doses of epton salts in epilepsy. *J. Neurol. and Psychopath.*, 1935-36, 16, 213-18.
418. WOLFF (R.), RANGIER (M.) et BOURQUARD (A.). — Sur l'influence de l'alcalose sur le taux de magnésium sérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 391-2.
419. WOLFF (R.), JORRAND et BOURQUARD (A.). — Le magnésium sérique dans la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 345-7.
420. WOMERSLEY (R.A.). — Studies on the renal excretion of magnesium and other electrolytes. *Clin. Sci.*, 1956, 15, 465-71.
421. WOODS (K.R.). — Magnesium metabolism studies. Univ. Microfilms. *Ann. Arbor. Mich. Publ.* n° 14.549.
422. YASKIN (H.E.). — Prevention of traumatic complications in convulsive shock therapy by magnesium sulphate. *Arch. Neurol. and Psychiatr.*, 1941, 46, 81-5.
423. ZADINA (R.) et KRIZ (V.). — L'action du magnésium sur la contraction de l'intestin isolé. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 1037-9.
424. ZAHARESCO-KARAMAN (N.), ALEXIU (M.) et URSU (I.). — Recherches sur le taux du magnésium dans le sang des femmes enceintes. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 559-61.
425. ZAHARESCO-KARAMAN, ALEXIU (M.) et URSU (I.). — Recherches sur le taux de magnésium chez la parturiente et le nouveau-né. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 705-7.
426. ZIMDAHL (W.I.). — Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardia. *Ann. Int. Med.*, 1946, 25, 531-33.
427. ZWILLINGER (L.). — Ueber die Magnesiumwirkung auf das Herz. *Klin. Wchnschr.*, 1935, 14 (II), 1429-33.

TABLE DES MATIÈRES

	<i>Pages</i>
INTRODUCTION	3
PREMIÈRE PARTIE. — <i>METHODE DE DETERMINATION QUANTITATIVE DU MAGNESIUM DANS LES ORGANES ET DANS LES HUMEURS</i>	5
DEUXIÈME PARTIE. — <i>METABOLISME DU MAGNESIUM</i>	11
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — Apports - Besoins - Absorption - Excrétion du ma- gnésium	14
CHAPITRE II. — Répartition du magnésium dans l'organisme ... Muscle, 19 ; os, 19 ; système nerveux, 20 ; liquides organiques, 20.	18
CHAPITRE III. — Etude expérimentale de la carence en magné- sium	23
CHAPITRE IV. — Régulation du métabolisme du magnésium	30
I. Mécanisme rénal de régulation du métabolisme du ma- gnésium, 30 ; rôle des diurétiques sur l'élimination uri- naire du magnésium, 32. — II. Rôle des glandes endo- crines, 32 ; parathyroïdes, 32 ; thyroïde, 35 ; glandes génitales, 36 ; antehypophyse, 37 ; corticosurrénale, 37 ; pancréas endocrine, 37. — III. Magnésium et équilibre acide base, 38. — IV. Rapports entre le taux du magné- sium plasmatique et les modifications de la calcémie et de la kaliémie, 39.	
TROISIÈME PARTIE. — <i>ETUDE EXPERIMENTALE DES EFFETS DE L'HYPERMAGNESEMIE ET DE L'HYPOMA- GNESEMIE</i>	41
CHAPITRE I. — Historique et notions générales	43
CHAPITRE II. — Répartition du magnésium injecté et influence sur la calcémie et la kaliémie de la surcharge en magnésium	45
CHAPITRE III. — Effets du magnésium sur le système nerveux et sur le muscle	49
a) Les centres nerveux, 49 ; b) La fibre nerveuse, 49 ; c) Transmission neuromusculaire et muscle, 50 ; d) Sys- tème nerveux autonome, 51.	
CHAPITRE IV. — Action du magnésium sur les appareils respira- toires et cardio-vasculaires	54
Action du magnésium sur la respiration, 54 ; sur le système vasculaire et la tension artérielle, 55 ; sur la circulation coronarienne, 57 ; sur la circulation rénale, 57 ; sur la cir- culation cérébrale, 58 ; sur le cœur, 58 ; effets de l'hyper-	

magnésémie expérimentale sur l'E.C.G., 60 ; hypermagnésémie et E.C.G. en clinique humaine, 67 ; magnésium et troubles du rythme expérimentaux, 68 ; hypomagnésémie et E.C.G., 69.

CHAPITRE V. — Interprétation de l'action physiologique et pharmacodynamique du magnésium sur l'appareil neuromusculaire	70
I. Action sur la jonction neuromusculaire : effet curarisant du magnésium, 70. — II. Action sur le neurone et le muscle, 75. — III. Action sur le système autonome, 76. — IV. Substances antagonistes du magnésium, 77.	
CHAPITRE VI. — Actions métaboliques du magnésium	78
1) Magnésium et activité thyroïdienne, 79. — 2) Magnésium et métabolisme glucidique, 80. — 3) Magnésium et métabolisme de base, 80. — 4) Magnésium et contraction musculaire, 81.	
CHAPITRE VII. — Conséquences des variations du magnésium plasmatique : essai d'interprétation générale	82
Antagonismes ioniques, 83 ; interprétation de la surcharge en magnésium sur l'E.C.G., 84.	
QUATRIÈME PARTIE. — <i>VARIATIONS DU TAUX DU MAGNESIUM PLASMATIQUE EN PATHOLOGIE</i>	87
CHAPITRE I. — Modifications du magnésium plasmatique dans les affections rénales	89
I) Néphrites chroniques, 89. — II) Néphrites aiguës anuriques, 93.	
CHAPITRE II. — Modifications du taux du magnésium plasmatique dans les syndromes d'hyperexcitabilité neuromusculaire. Tentatives d'individualisation d'un syndrome d'hypomagnésémie	96
Délirium Tremens, 97 ; tétanies, 98 ; agitation sénile, 98.	
CHAPITRE III. — Variations du taux du magnésium plasmatique au cours des modifications de l'équilibre endocrinien	100
Corticosurrénale, 100 ; parathyphoïdes, 101 ; thyphoïde, 101 ; antehypophyse, 101.	
CHAPITRE IV. — Variations du taux plasmatique du magnésium au cours des troubles de l'ossification	102
CHAPITRE V. — Variations du magnésium plasmatique dans les cirrhoses, le diabète, les pancréatites aiguës, l'asthme	104
CHAPITRE VI. — Utilisation thérapeutique des sels de magnésium	107
CONCLUSIONS	108
BIBLIOGRAPHIE	111
TABLE DES MATIÈRES	129

— IMPRIMERIE —

H. GAIGNAULT ET FILS
23, RUE MARMOUSE, 23
ISSOUDUN (INDRE)

N° D'ORDRE : 0.622
N° D'ÉDITEUR : 24.012
DÉP. LÉG. 4^e TRIM. 1958
